

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/037810 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 401/14,  
471/10, 513/04, 453/04, 401/04, 451/04, 471/04, 495/04,  
487/08, A61K 31/4545, A61P 25/06

(DE). KIRSTEN, Arndt [DE/DE]; Ropachweg 22,  
88400 Biberach (DE). DOODS, Henri [NL/DE]; Frei-  
herr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011762

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 50 080.0 25. Oktober 2002 (25.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO. KG [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUDOLF, Klaus  
[DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE).  
MÜLLER, Stephan, Georg [DE/DE]; Mälzerstrasse 13,  
88447 Warthausen (DE). STENKAMP, Dirk [DE/DE];  
Talfeldstr. 42, 88400 Biberach (DE). LUSTENBERGER,  
Philipp [CH/DE]; Mälzerstrasse 8, 88447 Warthausen  
(DE). DREYER, Alexander [DE/DE]; Abteistrasse 24,  
88416 Ochsenhausen (DE). BAUER, Eckhart [DE/DE];  
Nickelshalde 11, 88400 Biberach (DE). SCHINDLER,  
Marcus [DE/DE]; Kapellenweg 3, 88400 Biberach

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,  
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

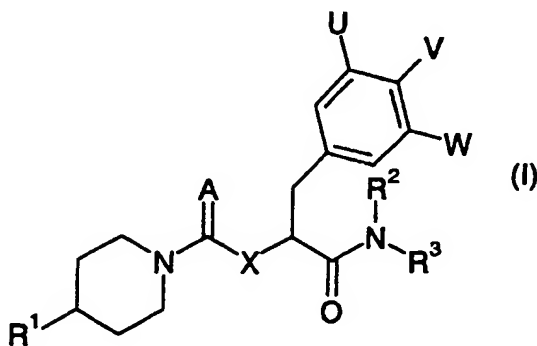
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SELECTED CGRP ANTAGONISTS, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: AUSGEWÄHLTE CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN  
VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to CGRP antagonists of gen-  
eral formula (I), in which A, U, V, W, X and R<sup>1</sup> to R<sup>3</sup> are as de-  
fined in claim 1, the tautomers, diastereomers, enantiomers, hy-  
drates, mixtures, salts, hydrates of the salts, in particular the physi-  
ologically-acceptable salts thereof with inorganic or organic acids,  
medicaments containing said compounds and the use and methods for  
production thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung  
sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I), in der  
A, U, V, W, X und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind,  
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren  
Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der  
Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit an-

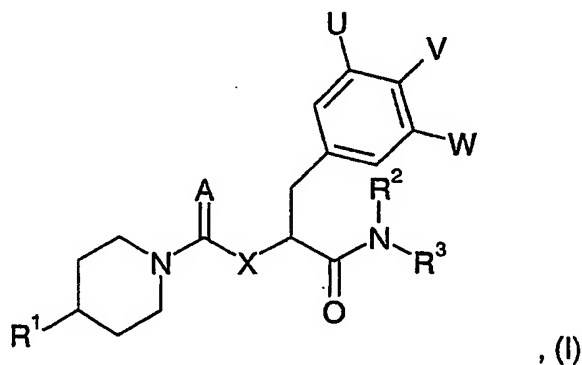
organischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Her-  
stellung.

WO 2004/037810 A1

## Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten in einer ersten Ausführungsform

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyanimino-  
gruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-  
gruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-  
gruppe substituierte Methylengruppe,

U eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkynylgruppe, in der jede Methylengruppe  
mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert  
sein kann,

V ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Difluor- oder Trifluor-methylgruppe,

R<sup>1</sup> einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder *S,S*-Dioxido-thiadiaz-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, *N*-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methyl-

pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)-carbonyl-, (1-Pyrrolidiny)carbonyl-, (1-Piperidiny)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepiny)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperaziny)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

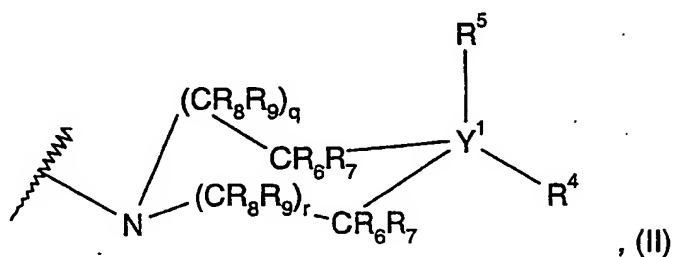
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,



$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

wobei die  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe mit einer in  $R^2$  vorhandenen Alkylgruppe oder einem in  $R^2$  vorhandenen Phenyl- oder Pyridinring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

$Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

$R^4$  das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Cycloalkylamino-, Dialkylamino-, *N*-(Cycloalkyl)-alkylamino-, Dicycloalkylamino-, Hydroxy-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino- $C_{2-7}$ -alkyl-, Alkylamino- $C_{2-7}$ -alkyl-, Dialkylamino- $C_{2-7}$ -alkyl-, Aminoiminomethyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, *N*-Alkylcarbonyl-*N*-alkylamino-, *N*-Alkylsulfonyl-*N*-alkylamino-, Amino-carbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Dicycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-

oder Carboxyalkylgruppe,

oder auch, wenn Y<sup>1</sup> nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Amino-methyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamin-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder tri-substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicyclo- oder Diaza-bicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidiny-carbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinyl-carbonyl-, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino-, 1-Alkyl-4-piperidinylaminocarbonyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine Methylengruppe in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinyldicarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinyldicarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C<sub>1-7</sub>-Alkylgruppe oder/und

einfach durch eine Benzyl-, Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinyldicarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkoxydicarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkyldicarbonyl-, Azacycloalkyldicarbonyl-, Diazacycloalkyldicarbonyl- oder Oxazacycloalkyldicarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxydicarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxydicarbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom,

einen C<sub>1-4</sub>-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn  $Y^1$  kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

$R^4$  und  $R^5$  zusammen, wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(Alkyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der voranstehend erwähnten Gruppe  $R^4$  gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

$R^6$  und  $R^7$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Dialkylaminogruppe oder auch, wenn  $Y^1$  kein Stickstoffatom darstellt, das Fluoratom und

$R^8$  und  $R^9$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen substituiert sein kann,

alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zur verstehen sind, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *n*-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxy-carbonyl- oder *tert*.Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R<sup>1</sup> einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen

der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten und

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

und wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano- Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder tri-substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono-substituiert sind,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch

Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-*d*]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, U, V, W, X und R<sup>1</sup> wie eingangs unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und





Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylamino-, N-(C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl)-alkylamino- oder Dialkylamino-, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, Dialkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino- oder N-(Alkylsulfonyl)-alkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y<sup>1</sup> nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 7- bis 9-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine Methylengruppe der vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituierte sein kann, oder/und

durch eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder,

wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar, oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, einen 5- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring; in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(Methyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten.

Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, U, V, W, X und  $R^1$  wie unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

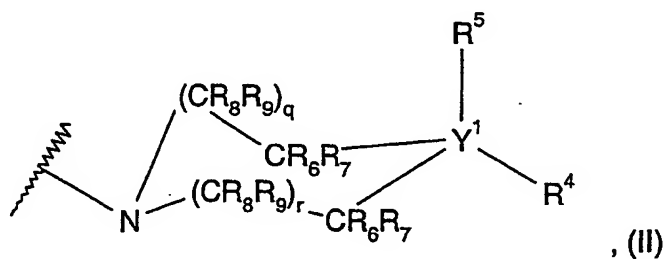
$R^2$  eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl- oder 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl-gruppe oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

$Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Benzyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Hydroxy-, Carboxy-, Methyl-, Trifluormethyl-, *n*-Propyl-, Phenyl-, *p*-Tolyl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, *p*-(3-Dimethylaminopropyl)-phenyl-, Amino-, Benzyl-, *tert*-Butylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Diethylaminomethyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 5-Aminopentyl-, Methoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidiny-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethylpiperazin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-1-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzoyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, Azetidin-1-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-piperazin-1-yl-, 1-Methyl-sulfonyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-1-yl-methyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-amino-, Methylsulfonylamino-, *N*-Methylsulfonyl-*N*-methylamino-, *N*-(Cyclopentyl)-methyl-amino-, 1,1-Dioxo- $\lambda^6$ -isothiazolidin-2-yl-, 2-Oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl-, Cyclohexyl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Thiazol-2-yl-, 2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl-, 4-Imidazol-1-yl-, 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylsulfonyl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperidin-4-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 2-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl- oder 4-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperazin-

1-yl-gruppe,

$R^5$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder, wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar, oder

$R^4$  und  $R^5$  zusammen, wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, eine 1-Methylpiperidin-4-yliden-, Cyclohexyliden- oder Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-gruppe darstellen,

$R^6$  und  $R^7$  jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

$R^8$  und  $R^9$  jeweils das Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder Ethoxycarbonylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten,

wobei bei allen voranstehend genannten Ausführungsformen jeweils denjenigen Verbindungen, in denen

(i) A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine unverzweigte  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{2-4}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-4}$ -Alkynylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe und

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeuten,

eine herausragende Bedeutung zukommt,

den Verbindungen, in denen

(ii) A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Methyl-, Ethyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkynylgruppe, in der die Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe und

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeuten,

eine besonders herausragende Bedeutung zukommt und

den Verbindungen, in denen

(iii) A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe und

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeuten,

eine ganz besonders herausragende Bedeutung zukommt.

Eine siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine unverzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkynylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,



wobei die in  $R^1$  enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder tri-substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono-substituiert sind,

$R^2$  das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

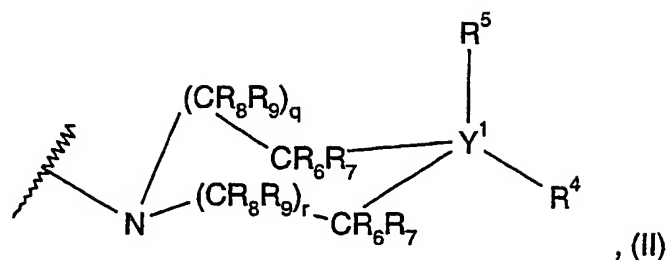
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

wobei die  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe mit einer in  $R^2$  vorhandenen Alkylgruppe oder einem in  $R^2$  vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der

allgemeinen Formel



in der

$Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

$R^4$  das Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkylamino-,  $N$ -( $C_{3-6}$ -Cycloalkyl)-alkylamino- oder Dialkylamino-, eine Alkyl-, Trifluormethyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-, Dialkylamino- $C_{2-7}$ -alkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino- oder  $N$ -(Alkylsulfonyl)-alkylaminogruppe,

oder auch, wenn  $Y^1$  nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 7- bis 9-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine Methylengruppe der vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, oder/und

durch eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder,

wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar, oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, einen 5- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(Methyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch eine oder zwei Carbonylgruppen ersetzt sein können,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe darstellen,

bedeuten,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Methyl-, Ethyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkynylgruppe, in der die Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein können,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

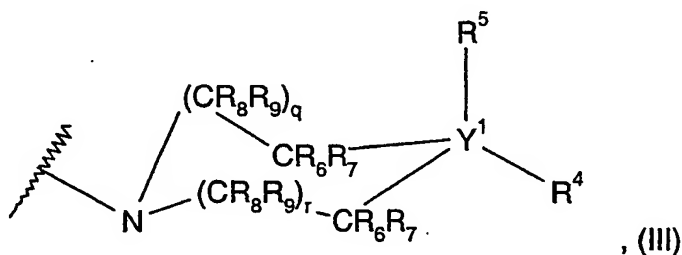
$R^2$  eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl- oder 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl-gruppe oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

$Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Benzyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Hydroxy-, Carboxy-, Methyl-, Trifluormethyl-, *n*-Propyl-, Phenyl-, *p*-Tolyl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, *p*-(3-Dimethylaminopropyl)-phenyl-, Amino-, Benzyl-, *tert*-Butylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Diethylaminomethyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 5-Aminopentyl-, Methoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidiny-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethylpiperazin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-1-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzoyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, Azetidin-1-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-piperazin-1-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-1-yl-methyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-amino-, Methylsulfonylamino-, *N*-Methylsulfonyl-*N*-methylamino-, *N*-(Cyclopentyl)-methylamino-, 1,1-Dioxo- $\lambda^6$ -isothiazolidin-2-yl-, 2-Oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl-, Cyclohexyl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Thiazol-2-yl-, 2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl-, 4-Imidazol-1-yl-, 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylsulfonyl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperidin-4-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 2-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl- oder 4-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperazin-1-yl-gruppe,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar, oder

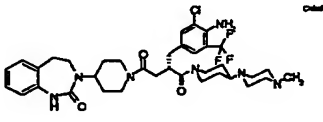
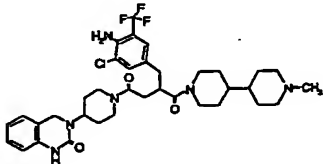
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, eine 1-Methylpiperidin-4-yliden-, Cyclohexyliden- oder Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-gruppe darstellen,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils das Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder Ethoxycarbonylgruppe darstellen, bedeuten

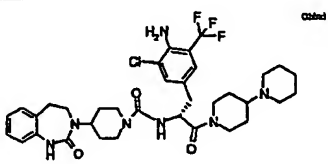
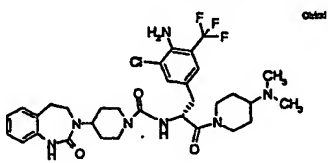
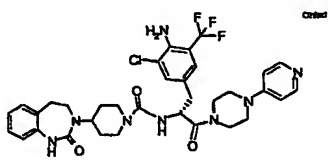
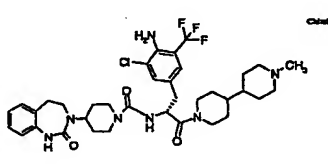
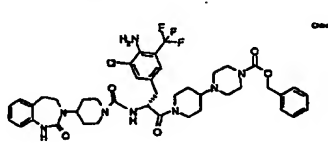
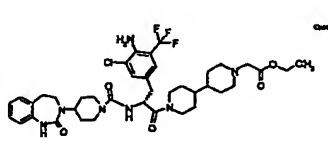
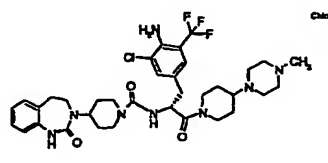
wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

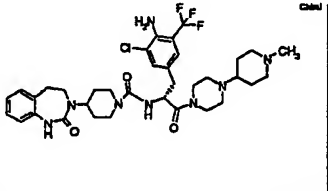
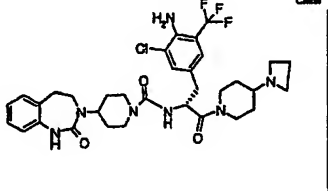
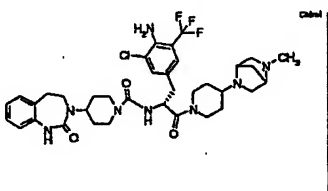
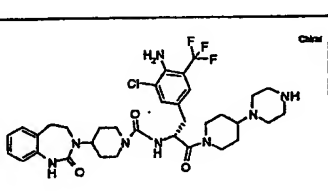
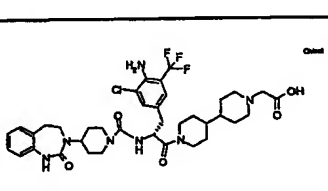
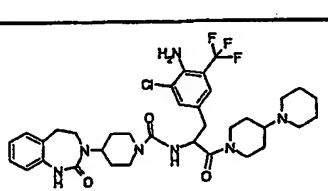
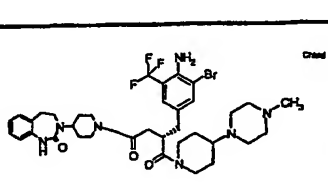
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) seien beispielsweise folgende genannt:

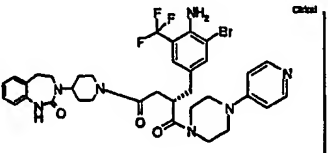
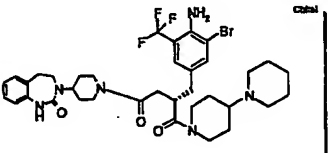
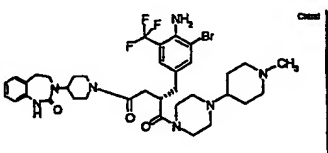
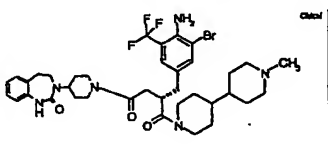
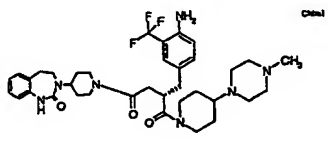
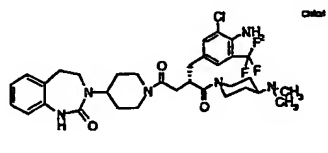
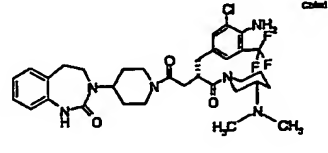
	Struktur	Name
(1)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(2)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

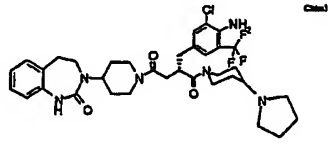
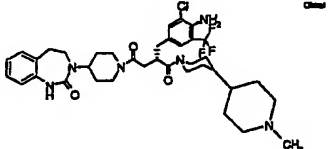
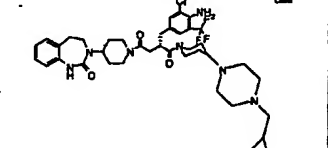
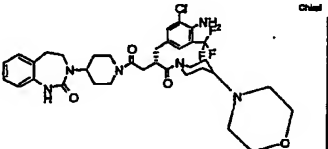
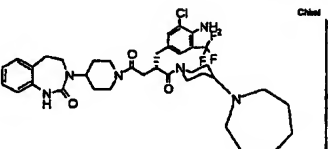
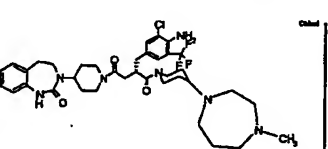
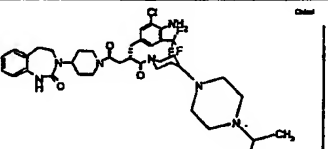
	Struktur	Name
(3)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(4)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(5)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(6)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(7)		[4-(1-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(8)		(1'-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1'-yl)-essigsäuremethylester
(9)		(1'-(2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1'-yl)-essigsäure

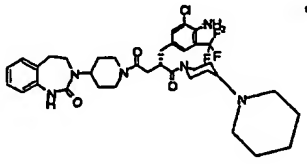
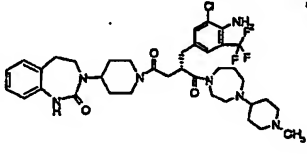
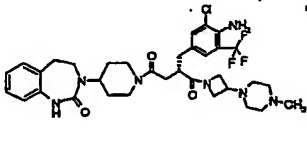
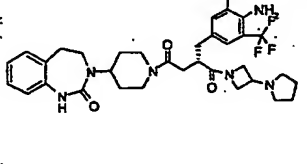
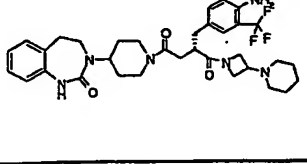
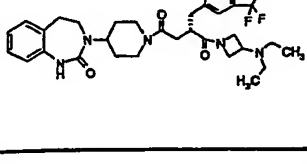
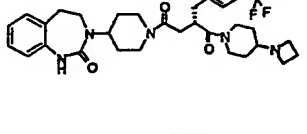


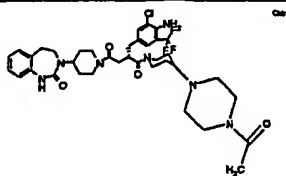
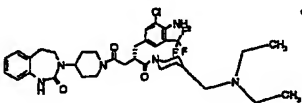
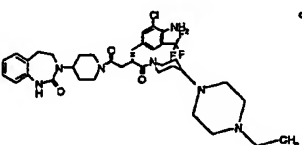
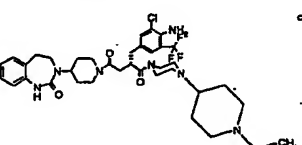
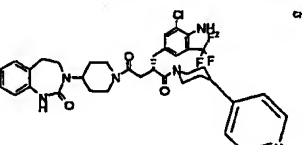
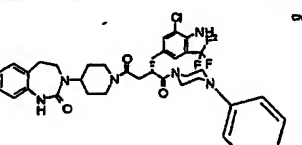
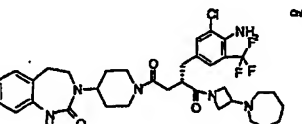
	Struktur	Name
(10)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[( <i>R</i> )-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidin-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid
(11)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[( <i>R</i> )-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(12)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[( <i>R</i> )-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid
(13)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[( <i>R</i> )-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(14)		4-[1-(( <i>R</i> )-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester
(15)		[1'-(( <i>R</i> )-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-4,4'-bipiperidin-1-yl]-essigsäureethylester
(16)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[( <i>R</i> )-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

	Struktur	Name
(17)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[( <i>R</i> )-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid
(18)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[( <i>R</i> )-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(19)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[( <i>R</i> )-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid
(20)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[( <i>R</i> )-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid
(21)		[1'-(( <i>R</i> )-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure
(22)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl]-2-oxo-ethyl]-amid
(23)		( <i>S</i> )-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

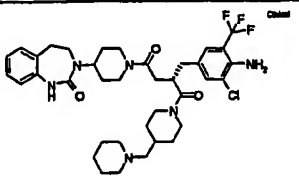
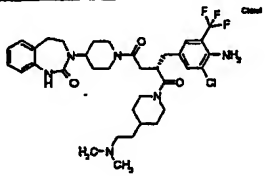
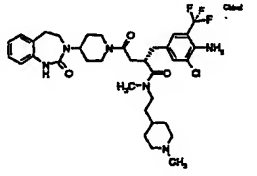
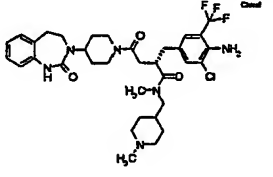
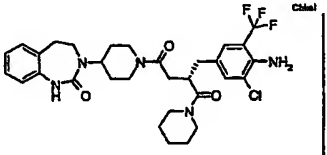
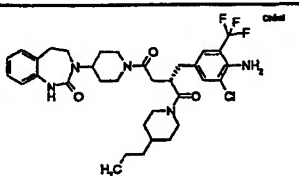
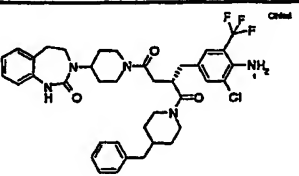
	Struktur	Name
(24)		(S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(25)		(S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(26)		(S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(27)		(S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(28)		(S)-2-(4-Amino-3-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(29)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(30)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(31)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(32)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(33)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropyl-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(34)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(35)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(36)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(37)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(38)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyll-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(39)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diaze-pin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(40)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(41)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(42)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(43)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(44)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(45)		(S)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(46)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-(4-diethylamino-methyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(47)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(48)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(49)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-butan-1,4-dion
(50)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(51)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-perhydro-azepin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(52)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-[4-(1-benzylpiperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(53)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-[4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(54)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-(7-dimethylamino-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(55)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-[4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(56)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(57)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(58)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-1-(9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

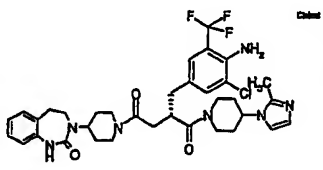
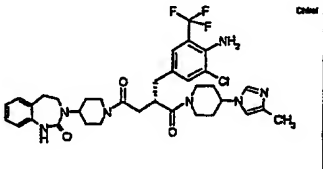
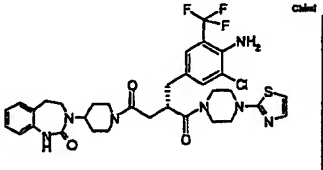
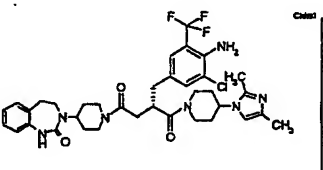
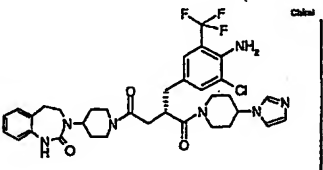
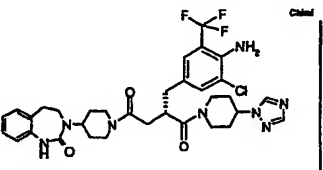
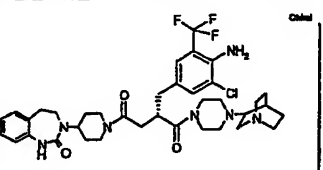
	Struktur	Name
(59)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(60)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-dimethyl-amino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(61)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-N-methyl-N-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid
(62)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid
(63)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-piperidin-1-yl-butan-1,4-dion
(64)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-propyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(65)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

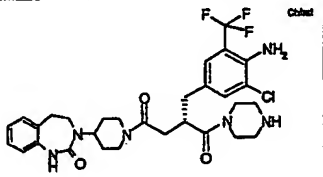
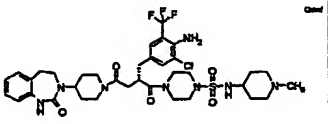
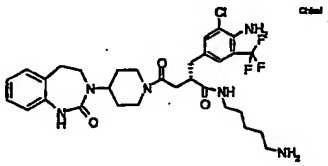
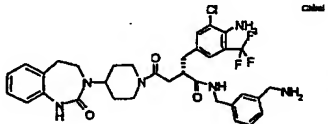
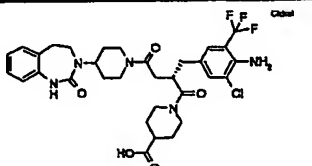
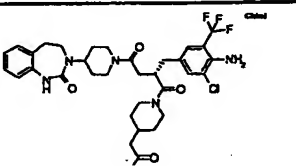
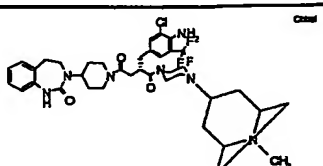


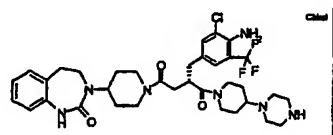
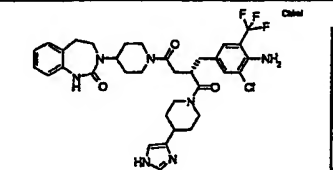
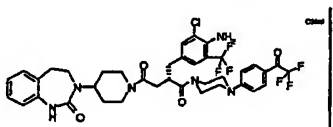
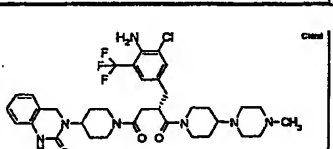
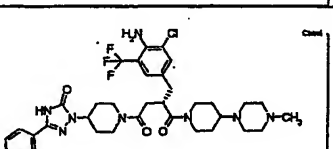
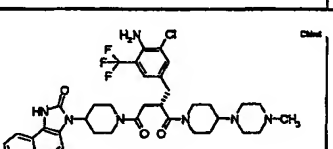
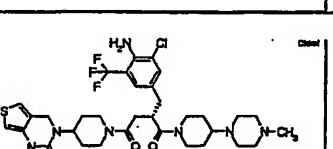
	Struktur	Name
(66)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-diethyl-amino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(67)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(3-aza-spiro[5.5]-undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(68)		N-(1-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-N-methyl-methan-sulfonamid
(69)		N-(1-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-methansulfonamid
(70)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(cyclopentyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(71)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-methyl-piperi-din-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperi-din-1-yl]-butan-1,4-dion
(72)		(1-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-essigsäuremethyl-ester

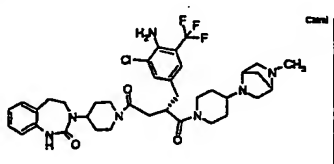
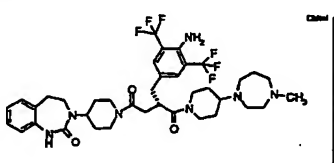
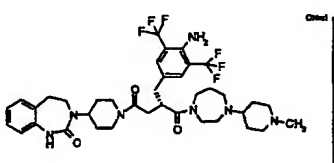
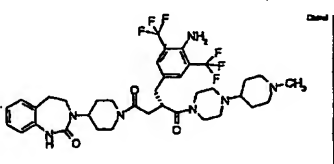
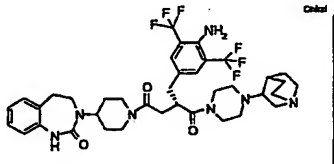
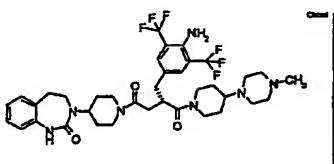
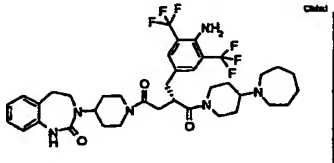
	Struktur	Name
(73)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(74)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-trifluormethyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(75)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1,1-dioxo-λ <sup>6</sup> -isothiazolidin-2-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(76)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(77)		1-[(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-carbonsäuremethylester
(78)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-cyclohexyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(79)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-tert-butylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

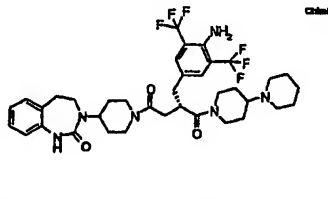
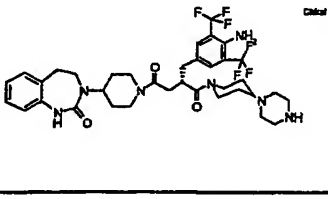
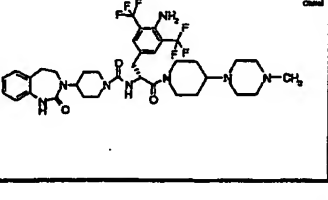
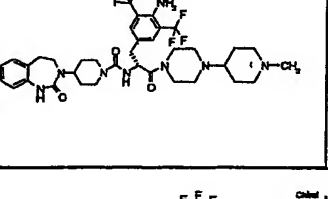
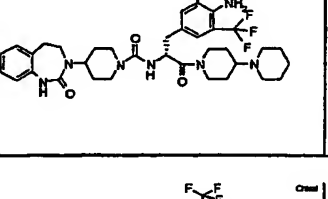
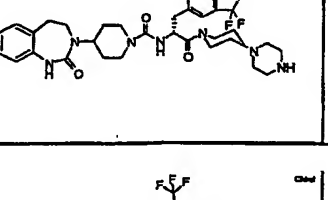
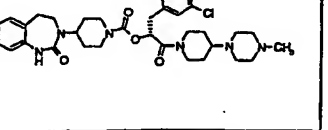
	Struktur	Name
(80)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(81)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-p-tolyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(82)		8-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-2,4-dion
(83)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(84)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-amino-4-methyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(85)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(86)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(87)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(88)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(89)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-thiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(90)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(91)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-imidazol-1-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(92)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-1,2,4-triazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(93)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

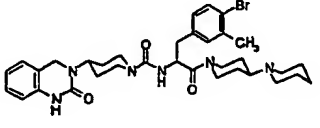
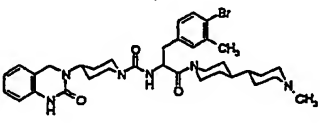
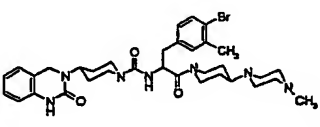
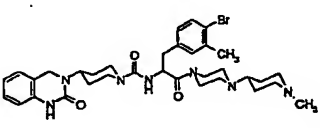
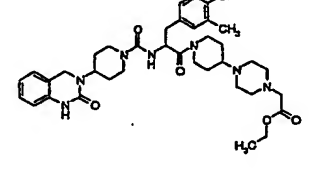
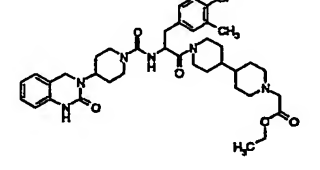
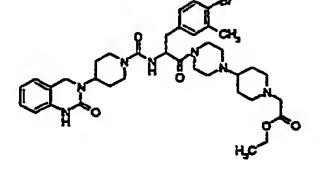
	Struktur	Name
(94)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-piperazin-1-yl-butan-1,4-dion
(95)		4-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid
(96)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-N-(5-amino-pentyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid
(97)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-N-(3-aminomethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid
(98)		1-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-carbonsäure
(99)		(1-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-essigsäure
(100)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(101)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(102)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(103)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion
(104)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(105)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(106)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(107)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(108)		(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(109)		(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(110)		(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(111)		(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(112)		(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(113)		(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(114)		(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(115)		(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-1,1',4'-bipiperidinyll-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(116)		(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(117)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid
(118)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid
(119)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2,1,4'-bipiperidinyll-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid
(120)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid
(121)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



	Struktur	Name
(122)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid
(123)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(124)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(125)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(126)		4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethyl-ester
(127)		[1'-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester
(128)		4-[4-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-essigsäureethyl-ester

	Struktur	Name
(129)		{4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure
(130)		[1'-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidin-1-yl]-essigsäure
(131)		{4-[4-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-essigsäure
(132)		2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(133)		2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(134)		1-[1,4']Bipiperidin-1'-yl-2-(4-brom-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(135)		2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-{4-[4-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(136)		[4-(1-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(137)		(1'-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester
(138)		(1'-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure
(139)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(140)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid
(141)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(142)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

	Struktur	Name
(143)		[1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2- {[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazo- lin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]- amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl- 1-yl]-essigsäureethylester
(144)		{4-[1-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)- 2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> - chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbo- nyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4- yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure- <i>tert</i> - butylester
(145)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazo- lin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1- (4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2- [1'-(2,2,2-trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperi- diny-1-yl]-ethyl}-amid
(146)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazo- lin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(1- (4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2- {4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin- 1-yl]-piperidin-1-yl}-ethyl)-amid
(147)		[1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2- {[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazo- lin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]- amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl- 1-yl]-essigsäure
(148)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4- ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]- 4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazo- lin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4- dion
(149)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-(1'- methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4- (2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3- yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(150)		1-[1,4']Bipiperidiny-1'-yl-2-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(151)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(152)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(153)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(154)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(155)		1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester
(156)		1-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

	Struktur	Name
(157)		4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester
(158)		4-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester
(159)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[1'-(2,2,2-trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-butan-1,4-dion
(160)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(161)		[4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(162)		(1'-(2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester
(163)		(1'-(2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure

	Struktur	Name
(164)		1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäure
(165)		1-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure
(166)		4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäure
(167)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(168)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(169)		[4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(170)		(1'-(2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester

	Struktur	Name
(171)		(1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure
(172)		2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(173)		2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(174)		2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(175)		2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(176)		[4-(1-{2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(177)		(1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester



	Struktur	Name
(178)		(1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure
(179)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(180)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid
(181)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(182)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(183)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid
(184)		2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

	Struktur	Name
(185)		2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(186)		1-[1,4']Bipiperidiny-1'-yl-2-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(187)		[4-(1-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(188)		(1'-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester
(189)		(1'-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure
(190)		2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze, wobei die Verbindungen

- (1) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (2) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (3) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (4) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (5) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (6) (1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester,
- (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,
- (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (11) 4-[1-((R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{4-(2-oxo-1,2,4,5-

tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester,

- (12) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäureethylester,
- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (18) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäure,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,

- (20) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (21) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (22) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (23) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (24) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (25) (S)-2-(4-Amino-3-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (26) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (27) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (28) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-

1,4-dion,

- (29) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (30) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (31) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (32) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (33) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (34) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (35) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (36) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (37) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-

- 1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (38) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (39) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (40) (S)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (41) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (42) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (43) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (44) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (45) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

- (46) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-perhydro-azepin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (47) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (48) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (49) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (50) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (51) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1,4-dion,
- (52) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (53) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



- (54) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-1-yl-methyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (55) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (56) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-N-methyl-N-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,
- (57) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,
- (58) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (59) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(cyclopentyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (60) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1,1-dioxo-1,6-isothiazolidin-2-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (61) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (62) 1-[(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-carbonsäuremethylester,
- (63) 8-[(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-2,4-dion,
- (64) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (65) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (66) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (67) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (68) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (69) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-thiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

- (70) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (71) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-imidazol-1-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (72) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-1,2,4-triazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (73) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (74) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-N-(5-amino-pentyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,
- (75) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-N-(3-aminomethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,
- (76) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (77) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (78) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (79) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (80) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (81) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (82) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (83) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (84) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (85) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (86) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (87) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (88) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (89) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (90) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (91) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (92) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (93) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (94) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,
- (95) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

- (96) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (97) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (98) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (99) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (100) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (101) 1-[1,4']Bipiperidiny-1'-yl-2-(4-brom-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (102) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (103) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (104) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (105) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (106) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (107) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (108) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (109) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (110) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (111) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (112) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (113) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (114) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze eine herausragende und die Verbindungen

- (1) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-

- piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (2) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (3) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (4) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (5) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,
- (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (10) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-



bipiperidiny-1-yl]-essigsäureethylester,

- (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-  
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-  
yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-  
bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-  
piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (16) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-  
tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-  
bipiperidiny-1-yl]-essigsäure,
- (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2,1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-  
ethyl]-amid,
- (18) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-  
1-yl]-butan-1,4-dion,

- (19) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (20) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (21) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (22) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (23) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (24) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (25) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (26) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (27) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (28) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (29) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (30) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (31) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (32) (S)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (33) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (34) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (35) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (36) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-

1-yl)-butan-1,4-dion,

(37) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(38) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(39) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(40) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(41) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-1-yl-methyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(42) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(43) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(44) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

- (45) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (46) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (47) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (48) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (49) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (50) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (51) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (52) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-imidazol-1-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (53) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-1,2,4-triazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (54) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (55) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (56) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (57) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (58) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (59) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (60) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (61) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (62) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (63) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (64) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (65) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (66) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (67) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (68) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (69) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (70) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (71) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (72) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-  
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (73) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-  
ethyl]-amid,
- (74) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-  
piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (75) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (76) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-  
3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (77) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-  
3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-  
amid,



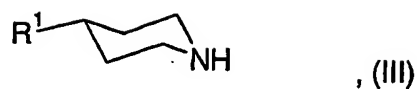
- (78) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (79) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (80) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (81) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (82) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze eine besonders herausragende Bedeutung besitzen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bewährt:

- (a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X das Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



in der R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist,

(i) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



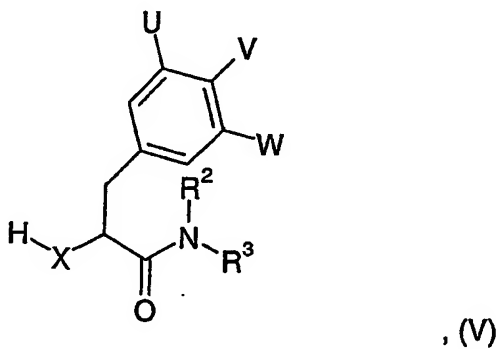
in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die Phenoxy-, 1*H*-Imidazol-1-yl-, 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-Gruppe, bedeutet, mit der Maßgabe, dass X die NH-Gruppe darstellt, oder

(ii) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



in der A das Sauerstoffatom darstellt und G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxy-Gruppe, bedeutet, mit der Maßgabe, dass X das Sauerstoffatom bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel



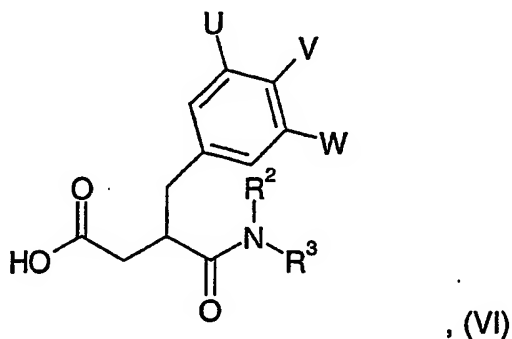
in der X das Sauerstoffatom oder eine –NH-Gruppe bedeutet und U, V, W, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion oder weitere freie Hydroxyfunktionen enthalten.

Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (III) oder (V) mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivates der allgemeinen Formel (IV) in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente (III) oder (V) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise von Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diaza-bicyclo-[4,3,0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-un-dec-7-en, durchgeführt. Als Lösungsmittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen –30°C und +25°C, bevorzugt –5°C und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen +20°C und +70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, S. 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983); S.R. Sandler und W. Karo in "Organic Functional Group Preparations", Vol. II, S. 223-245, Academic Press, New York 1971).

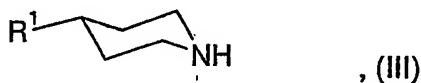
(b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die

Methylengruppe bedeutet und  $R^1$  bis  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der U, V, W,  $R^2$  und  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der  $R^1$  die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

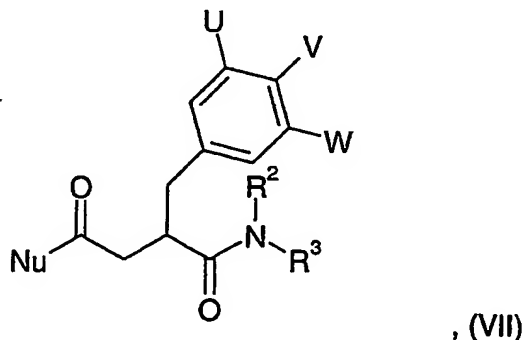
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxyl-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid

(DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen  $-30^{\circ}\text{C}$  und  $+30^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $+25^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VI) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $+25^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt  $0^{\circ}\text{C}$  und  $+25^{\circ}\text{C}$ .

(c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten:

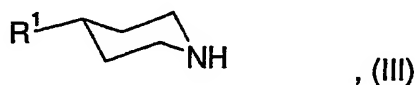
Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der U, V, W,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine

Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran- oder Pyridin-yl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-oxy-, Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yl-oxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

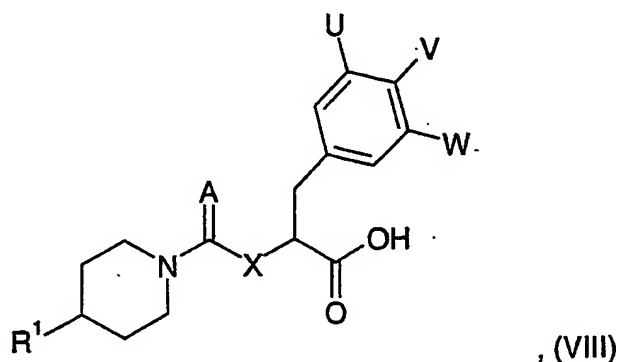


in der R<sup>1</sup> wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Tri-methylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexyl-amin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

(d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , in der  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass sie keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten.

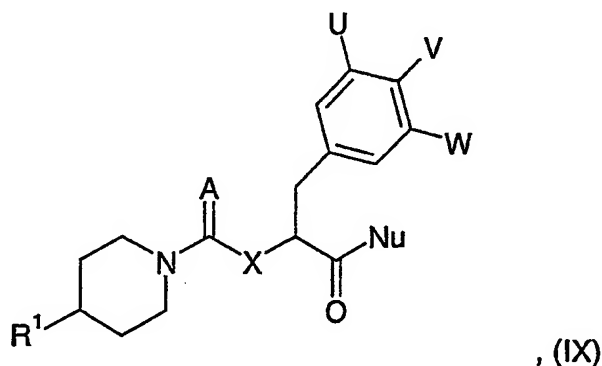
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxytris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagens in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyl-diisopropylamin (DIEA)

(Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VIII) und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $+25^\circ\text{C}$ , bevorzugt zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $+25^\circ\text{C}$ .

(e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der  $\text{R}^1$  wie eingangs erwähnt definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen



mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , in der  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5,4,0]-undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

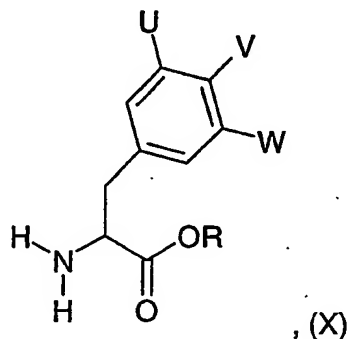
Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Campher-sulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III) erhält man, soweit sie nicht literaturbekannt oder gar käuflich sind, entsprechend den in der internationalen Patentanmeldung WO 98/11128 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (V) lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus geschützten Phenylalaninen und Aminen der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  herstellen.

Die zur Herstellung der optisch reinen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) nötigen Phenylalaninderivate können aus den Verbindungen der allgemeinen Formel

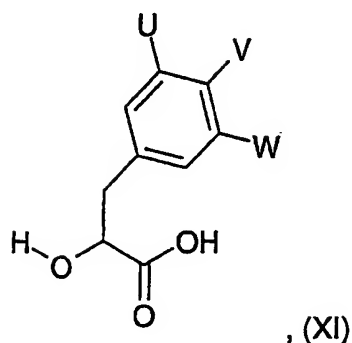


in der U, V und W wie eingangs erwähnt definiert sind und R eine unverzweigte Alkylgruppe, bevorzugt die Methyl- oder Ethylgruppe, darstellt, durch Racematspaltung hergestellt werden.

Diese Racematspaltung kann mit Hilfe enzymatischer Methoden durchgeführt werden, wobei nur ein Enantiomer des Racemates transformiert wird und das entstehende Gemisch dann mit Hilfe physikochemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden, getrennt wird. Ein geeignetes Enzymsystem für diesen Schritt stellt das Enzym Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) dar. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) können dann mit für Peptidchemiker geläufigen Methoden in die enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) überführt werden.

Falls die Gruppe X in Verbindungen der allgemeinen Formel (V) das Sauerstoffatom

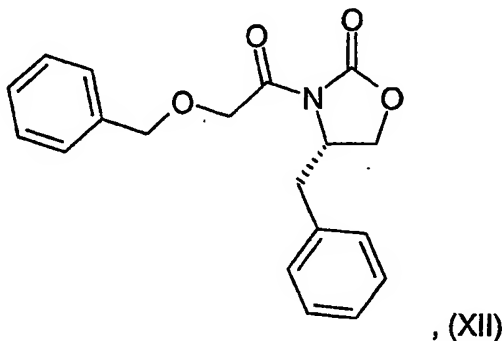
darstellt, können die für die Synthese benötigten Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel



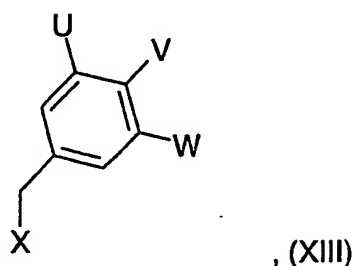
in der U, V und W wie eingangs erwähnt definiert sind, aus Verbindungen der allgemeinen Formel (X) gewonnen werden, mit der Maßgabe, dass R das Wasserstoffatom darstellt.

Unter der Maßgabe, dass V nicht die Amino- oder Methylaminogruppe darstellt, können durch Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (X) mit einem geeigneten Diazotierungsreagenz, bevorzugt Natriumnitrit in sauren Milieu, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) erhalten werden. Bei Einsatz enantiomerenreiner Verbindungen werden die entsprechenden enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen erhalten, wobei die Reaktion unter Retention der Konfiguration abläuft.

Ein weiterer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XI), in der U, V und W wie eingangs erwähnt definiert sind, besteht in der Alkylierung der Verbindung



mit entsprechend substituierten Benzylchloriden, Benzylbromiden oder Benzyliodiden der allgemeinen Formel (XIII)



in der U, V und W wie eingangs erwähnt definiert sind und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, in Analogie zu literaturbekannten Methoden (Michael T. Crimmins, Kyle A. Emmitte und Jason D. Katz, Org. Lett. 2, 2165-2167 [2000]).

Die entstehenden diastereomeren Produkte können dann mit Hilfe physikochemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden, getrennt werden. Die hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars, Kupplung mit Aminen der allgemeinen Formel  $HNR^2R^3$  und Abspaltung der Benzylschutzgruppe eröffnet ebenfalls einen Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen des allgemeinen Formel (V).

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (VI) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel  $HNR^2R^3$  mit 2-(Alkoxy-carbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren und anschließende hydrolytische Abspaltung der Alkylgruppe. Die erforderlichen 2-(Alkoxy-carbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren können in Analogie zu literaturbekannten Methoden (David A. Evans, Leester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin und Jason S. Tedrow, J. Org.Chem 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Cohen und Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida und Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987]) hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VIII) können nach den in der WO 98/11128 angegebenen Verfahren aus allgemein zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie

geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute

Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

---

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM <sup>125</sup>I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines

Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von  $1 \mu\text{M}$  humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test  $\text{IC}_{50}$ -Werte  $\leq 10000 \text{ nM}$ .

#### B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

---

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit  $250 \mu\text{l}$  Inkubationspuffer (Hanks' HEPES,  $1 \text{ mM}$  3-Isobutyl-1-methylxanthin,  $1\%$  BSA,  $\text{pH } 7.4$ ) gewaschen und bei  $37^\circ\text{C}$  für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP ( $10 \mu\text{l}$ ) als Agonist in steigenden Konzentrationen ( $10^{-11}$  bis  $10^{-6} \text{ M}$ ) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von  $20 \mu\text{l}$   $1 \text{ M}$  HCl und Zentrifugation ( $2000 \times g$ ,  $4^\circ\text{C}$  für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei  $-20^\circ\text{C}$  gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die  $\text{pA}_2$ -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen  $10^{-12}$  bis  $10^{-5} \text{ M}$ .

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz und chronischer



Kopfschmerz. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich ebenfalls zur Vorbeugung von Migräne-Kopfschmerz während der Prodromerscheinung oder zur Vorbeugung und Behandlung von Migräne-Kopfschmerz, der vor oder während der Menstruation auftritt.

Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:

Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungen-erkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis oder Hautrötungen. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, wie beispielsweise dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS), bei neuropathischen Schmerzzuständen im Rahmen systemischer neurotoxischer Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes Mellitus, sowie bei Schmerzzuständen, die auf entzündliche Prozesse zurückzuführen sind.

Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine

Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika,  $\beta$ -Blocker,  $\alpha$ -Agonisten und  $\alpha$ -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Topiramat, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitryptilin, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Trithium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

## Experimenteller Teil

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, <sup>1</sup>H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R<sub>f</sub>-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R<sub>f</sub>-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH<sub>3</sub> beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH<sub>3</sub> in Wasser.

Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen

Konzentrationen.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70  $\mu\text{m}$ ) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200  $\mu\text{m}$ , Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet.

Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5  $\mu\text{m}$ ; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5  $\mu\text{L}$ ; Detektion bei 254 nm

#### Methode A:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	90	10
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

abs.	absolutiert
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
CDI	<i>N,N</i> -Carbonyldiimidazol

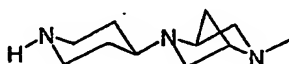
CDT	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
halbkonz.	halbkonzentriert
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
KOH	Kaliumhydroxid
konz.	konzentriert
MeOH	Methanol
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natriumhydroxid
org.	organisch
PE	Petrolether
RT	Raumtemperatur
TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

### Vorschriften zur Herstellung der verwendeten Amine (Ausgangsverbindungen)

#### Beispiel A1

2-Methyl-5-piperidin-4-yl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan (Beispiele 7.9 und 10.79)

---



A1a 2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

Zu einer Lösung von 2.38 mL (12.7 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on und 3.5 g (12.77

mmol) 2-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan in 100 mL MeOH wurden 0.73 mL (12.7 mmol) Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Unter einem Stickstoffstrom wurden 0.99 g (15.0 mmol)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT nachgerührt. Man säuerte mit 7 mL konz. HCl an, rührte 1 h bei RT nach und engte i.vac. ein. Der Rückstand wurde mit 200 mL 15%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt, zweimal mit jeweils 200 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  10:85:5) gereinigt.

Ausbeute: 2.1 g (58% der Theorie)  
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 286$   
 $R_f =$  0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  80:20:2)

A1b 2-Methyl-5-piperidin-4-yl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

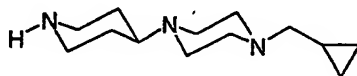
Eine Lösung von 2.1 g (7.36 mmol) 2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan in 100 mL MeOH wurde mit 500 mg 10% Pd/C versetzt und bei RT und 50 psi  $\text{H}_2$  3 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wurde ohne Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet.

Ausbeute: 1.4 g (97% der Theorie)  
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 196$   
 $R_f =$  0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  80:20:2)

Beispiel A2

1-Cyclopropylmethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (Beispiel 10.4)

---



A2a 4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 1.71 g (5.0 mmol) 4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester und 0.75 mL (10.0 mmol) Cyclopropancarbaldehyd in 100 mL EtOH

wurden bei RT in 4 Portionen 1.26 g (20.0 mmol)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf, extrahierte erschöpfend mit EtOAc und trocknete die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  90:10:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 1.36 g (84% der Theorie)

El:  $(\text{M})^+ = 323$

#### A2b 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Zu einer Lösung von 1.36 g (4.2 mmol) 4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 30 mL DCM wurden 5 mL TFA gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingengt, der Rückstand mit Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Das Produkt fiel als Tris-Trifluoracetat-Salz an.

Ausbeute: 1.86 g (78% der Theorie)

El:  $(\text{M})^+ = 223$

#### Beispiel A3

##### 4-Azetidin-1-yl-piperidin (Beispiel 10.15)

---



#### A3a 4-Azetidin-1-yl-1-benzyl-piperidin

Zu einer Lösung von 3.0 mL (16.45 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on und 1.0 g (17.51 mmol) Azetidin in 100 mL DCM wurde 1.0 mL (17.49 mmol) Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurden in 4 Portionen innerhalb 1 h 6.0 g (39.55 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT nachgerührt. Man versetzte mit 15%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung und rührte eine weitere Stunde nach. 200 mL EtOAc wurden zugegeben, die organische Phase abgetrennt und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel,

Gradient: DCM nach MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.2 g (84% der Theorie)

El: (M)<sup>+</sup> = 230

R<sub>f</sub> = 0.57 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

#### A3b 4-Azetidin-1-yl-piperidin

Eine Lösung von 3.2 g (13.89 mmol) 4-Azetidin-1-yl-1-benzyl-piperidin in 50 mL MeOH wurde mit 500 mg 10% Pd/C versetzt und bei RT und 3 bar H<sub>2</sub> 7.5 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wurde ohne Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet.

Ausbeute: 1.9 g (98% der Theorie)

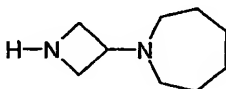
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 141

R<sub>f</sub> = 0.19 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:25:5)

#### Beispiel A4

##### 1-Azetidin-3-yl-perhydro-azepin (Beispiel 10.22)

---



#### A4a 1-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yl)-perhydro-azepin

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 31.7 g (100 mmol) Methansulfonsäure-1,1dibenzyl-azetidin-3-yl-ester in 200 mL DMF 31.7 g (320 mmol) Perhydro-azepin gegeben und das Gemisch 7 Tage bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 L Wasser versetzt, die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand zweimal chromatographisch (Kieselgel, 1.Säule: DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 19:1:0.025 und 2. Säule: *tert*-Butylmethylether) gereinigt.

Ausbeute: 22.2 g (69% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.82 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 19:1:0.025)

#### A4b 1-Azetidin-3-yl-perhydro-azepin



Zu einer Lösung von 22.0 g (68.6 mmol) 1-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yl)-perhydroazepin in 400 mL MeOH und 69 mL 2 N HCl wurden 5 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei 45°C bis zur theoretischen Aufnahme an H<sub>2</sub> hydriert (3 h). Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i.vac. entfernt und das Produkt, das als Bis-Hydrochlorid anfiel, ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 15.5 g (100% der Theorie)

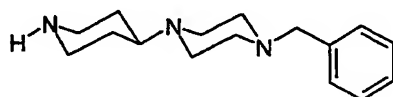
Schmelzpunkt: 205-220°C

R<sub>f</sub> = 0.08 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

### Beispiel A5

#### 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (Beispiel 10.24)

---



#### A5a 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Eine Lösung von 66.7 mL (381 mmol) 1-Benzyl-piperazin und 75.8 g (380 mmol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 1 L THF wurde mit Eisessig auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und dann wurde unter Eiskühlung innerhalb von 2 h portionenweise 100 g (448 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig mit 2.2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisch gestellt, 1 h gerührt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 114 g (83% der Theorie)

ESI-MS: (M+Na)<sup>+</sup> = 382

R<sub>f</sub> = 0.74 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

#### A5b 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Zu einer Lösung von 5 g (13.91 mmol) 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 200 mL DCM wurden 20 mL TFA gegeben und das

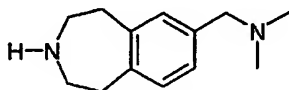
Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 200 mL 15%  $K_2CO_3$ -Lösung, extrahierte dreimal mit jeweils 100 mL DCM und trocknete die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 2.9 g (80% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 260$   
 $R_f =$  0.58 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $NH_3$  70:25:5)

### Beispiel A6

#### Dimethyl-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ylmethyl)-amin (Beispiel 10.25)

---



#### A6a 1-(7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2,2,2-trifluor-ethanon

Zu einer Lösung von 4.5 g (16.59 mmol) 3-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-carbaldehyd in 150 mL THF wurden 11.7 mL (23.4 mmol) einer 2 M Dimethylamin-Lösung in THF zugegeben und die Lösung mit 1 mL Eisessig auf pH 5 gebracht. Nach 30 min wurden 4.62 g (21.79 mmol)  $NaBH(OAc)_3$  zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung versetzt, 30 min nachgerührt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 4.5 g (90% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 301$   
 $R_f =$  0.76 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/ $NH_3$  70:15:15:2)

#### A6b Dimethyl-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ylmethyl)-amin

Zu einer Lösung von 4.5 g (14.98 mmol) 1-(7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2,2,2-trifluor-ethanon in 50 mL MeOH wurden 50 mL

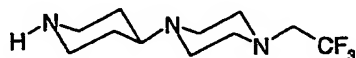
Wasser und 8.5 g (61.51 mmol)  $K_2CO_3$  gegeben und das Reaktionsgemisch 72 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit DCM versetzt, von unlöslichen Bestandteilen filtriert und i.vac. eingeeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines hellbraunen Öles.

Ausbeute: 2.9 g (95% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 205$   
 $R_f =$  0.39 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/ $NH_3$  70:15:15:2)

### Beispiel A7

#### 1-Piperidin-4-yl-4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin (Beispiel 10.27)

---



#### A7a 1-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2,2,2-trifluor-ethanon

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 15.0 g (57.83 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin und 20.1 mL (145 mmol) Triethylamin in 200 DCM wurde eine Lösung von 8.21 mL (57.83 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid in 40 mL DCM zugetropft und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Man versetzte mit Wasser, trennte die organische Phase ab und trocknete diese über  $Na_2SO_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 8.3 g (40% der Theorie)  
EI:  $(M)^+ = 205$   
 $R_f =$  0.48 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $NH_3$  90:10:1)

#### A7b 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin

Zu einer Lösung von 1.0 g (2.81 mmol) 1-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2,2,2-trifluor-ethanon in 9 mL 1,4-Dioxan und 1 mL THF wurden 0.53 g (14.07 mmol)  $NaBH_4$  zugegeben und dann zur resultierenden Suspension innerhalb von 10 min eine Lösung von 1.08 mL (14.07 mmol) TFA in 10 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit Wasser zersetzt und i.vac. eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch

(Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 0.41 g (43% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 342

R<sub>f</sub> = 0.45 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:20:2)

A7c 1-Piperidin-4-yl-4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin

Zu einer Lösung von 0.41 g (1.20 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin in 30 mL MeOH wurden 50 mg 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar H<sub>2</sub> 2.5 h hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde eine Spatelspitze Pd(OH)<sub>2</sub> zugegeben und weitere 1.5 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 0.28 g (94% der Theorie)

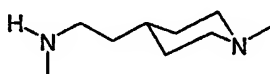
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 252

R<sub>f</sub> = 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:30:3)

Beispiel A8

Methyl-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-amin (Beispiel 10.32)

---



A8a (N,N-Dimethyl-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-acetamid

Eine Lösung von 9.3 g (50 mmol) N-Methylpiperidiny-4-essigsäureethylester in 50 mL 40% wässriger Methylamin-Lösung wurde 15 h bei 80°C im Bombenrohr gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.vac. entfernt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 4.7 g (55% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH 21:1)

A8b Methyl-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 1.1 g (30 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 mL Diethylether

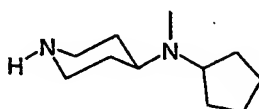
wurden 3.1 g (20 mmol) *N,N*-Dimethyl-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-acetamid in 40 mL THF zugetropft. Das Gemisch wurde 2 h am Rückfluß erhitzt und dann über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser, 6 N NaOH und wieder von Wasser wurde die Lösung 30 min gerührt. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 2.5 g (80% der Theorie)  
 $R_f$  = 0.29 (Alox, DCM/MeOH 21:1)

### Beispiel A9

#### Cyclopentyl-methyl-piperidin-4-yl-amin (Beispiel 10.41)

---



#### A9a (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-cyclopentyl-methyl-amin

Zu einer Lösung von 6.5 g (31.8 mmol) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-methyl-amin und 2.7 g (32.0 mmol) Cyclopentanon in 200 mL THF wurden 6.0 mL (105 mmol) Eisessig zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 min auf 55°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 15°C wurden portionenweise 10.6 g (50.0 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden nochmals 3.0 g (14.2 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  zugegeben und weitere 5 h bei RT gerührt. Man gab vorsichtig 100 mL Wasser zu, stellte mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  einen alkalischen pH-Wert ein, extrahierte erschöpfend mit Diethylether, wusch die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und engte i.vac. ein. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  9:1:0.3) gereinigt.

Ausbeute: 5.0 g (58% der Theorie)  
EI:  $(M)^+ = 272$   
 $R_f$  = 0.6 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  9:1:0.3)

#### A9b Cyclopentyl-methyl-piperidin-4-yl-amin

Zu einer Lösung von 5.0 g (18.35 mmol) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-cyclopentyl-methylamin in 100 mL MeOH wurden 1.0 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 5 bar H<sub>2</sub> 3 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

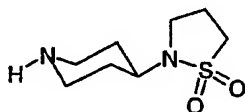
Ausbeute: 3.0 g (90% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.4)

### Beispiel A10

#### 4-(1,1-Dioxo-1λ<sup>6</sup>-isothiazolidin-2-yl)-piperidin (Beispiel 10.46)

---



#### A10a 1-Benzyl-4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-isothiazolidin-2-yl)-piperidin

Zu einer Lösung von 19.0 g (100 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-ylamin und 27.2 g (197 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 200 mL Acetonitril wurde bei RT 3-Chlor-propan-1-sulfonylchlorid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht stehengelassen. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Der Rückstand wurde in 120 mL EtOH aufgenommen und mit 6.2 g (111 mmol) KOH versetzt. Das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlung mit HCl sauer gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 15.4 g (46% der Theorie)

Schmelzpunkt: 255-257°C

#### A10b 4-(1,1-Dioxo-1λ<sup>6</sup>-isothiazolidin-2-yl)-piperidin

Analog Beispiel 17d wurde aus 16.5 g (56.1 mmol) 1-Benzyl-4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-isothiazolidin-2-yl)-piperidin das Produkt hergestellt.

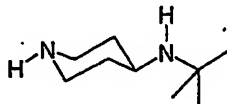
Ausbeute: 8.5 g (74% der Theorie)

Schmelzpunkt: 89-92°C

R<sub>f</sub> = 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH 8:2)

Beispiel A11*tert*-Butyl-piperidin-4-yl-amin (Beispiel 10.50)

---

A11a (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-*tert*-butyl-amin

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 24.1 mL (130 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on und 55 mL (519 mmol) *tert*-Butylamin in 200 mL Toluol eine Lösung von 8.6 mL (78 mmol) TiCl<sub>4</sub> in 100 mL Toluol so zugetropft, dass die Innentemperatur 15°C nicht überstieg. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und die verbleibende Lösung nach Zugabe von 65 mg Platinoxid bis zur theoretischen Aufnahme an H<sub>2</sub> hydriert. Nach beendeter Hydrierung wurden zur Suspension 160 mL 2 N NaOH-Lösung gegeben, filtriert, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Lösung dreimal mit Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 13.9 g (43% der Theorie)

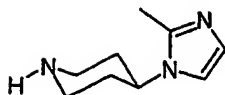
A11b *tert*-Butyl-piperidin-4-yl-amin

Zu einer Lösung von 13.9 g (56.0 mmol) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-*tert*-butyl-amin in 140 mL MeOH wurden 1.5 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT bis zur theoretischen Aufnahme an H<sub>2</sub> hydriert (2 h). Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 8.3 g (95% der Theorie)

Beispiel A124-(2-Methyl-imidazol-1-yl)-piperidin (Beispiel 10.58)

---

**A12a 4-(2-Methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 2.0 g (21.92 mmol) 2-Methyl-1*H*-imidazol in 20 mL DMF bei RT portionenweise 1.0 g (22.92 mmol) NaH (55% in Mineralöl) innerhalb von 20 min zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann wurde eine Lösung von 4.0 g (14.32 mmol) 4-Methansulfonyloxy-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 50 mL DMF langsam zugetropft und die Reaktionslösung anschliessend 2.5 h bei 100°C gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 150 mL DCM auf, wusch die organische Phase zweimal mit jeweils 50 mL Wasser und trocknete über MgSO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.65 g (17% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 266

R<sub>f</sub> = 0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

**A12b 4-(2-Methyl-imidazol-1-yl)-piperidin**

Eine Lösung von 650 mg (2.45 mmol) 4-(2-Methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester wurde in 10 mL 4 M HCl in 1,4-Dioxan gelöst und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit Diisopropylether und wenig Isopropanol, saugte den Niederschlag ab und trocknete diesen im Umlufttrockenschrank. Das gewünschte Produkt fiel als Dihydrochlorid an.

Ausbeute: 430 mg (74% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 166

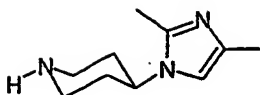
R<sub>f</sub> = 0.54 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 75:25:5)

**Beispiel A13**

4-(2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin (Beispiel 10.61)

---



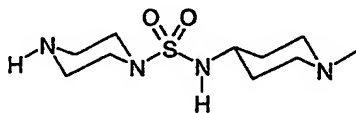


**A13a** 4-(2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester  
 Hergestellt analog Beispiel A12a aus 2.2 g (22.20 mmol) 2,4-Dimethyl-1*H*-imidazol und 4.0 g (14.32 mmol) 4-Methansulfonyloxy-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester.  
 Ausbeute: 0.45 g (11% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 280$   
 $R_f =$  0.51 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

**A13b** 4-(2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin  
 Hergestellt analog Beispiel A12b aus 450 mg (1.61 mmol) 4-(2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester. Das gewünschte Produkt fiel als Dihydrochlorid an.  
 Ausbeute: 300 mg (74% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 180$   
 $R_f =$  0.63 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 75:25:5)

#### Beispiel A14

Piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid (Beispiel 10.66)



**A14a** 4-Benzyl-piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid  
 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.0 g (8.76 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-ylamin und 1.25 mL (9.0 mmol) Triethylamin in 50 mL DCM wurden 1.89 g (11.0 mmol) 1,3,2-Benzdioxathiol-2,2-dioxid zugegeben, das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, verrührte den Rückstand mit Diethylether/Diisopropylether, filtrierte und trocknete das Rohprodukt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde dieses Rohprodukt (2.5 g) und 3.16 g (17.4 mmol)

1-Benzyl-piperazin in 100 mL 1,4-Dioxan gelöst und das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1).

Ausbeute: 1.1 g (36% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 353  
R<sub>f</sub> = 0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:20:1)

A14b Piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

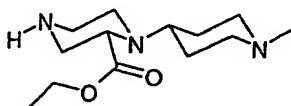
Zu einer Lösung von 1.1 g (3.12 mmol) 4-Benzyl-piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid in 100 mL MeOH wurden 500 mg 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT bis zur theoretischen Aufnahme an H<sub>2</sub> hydriert (2.5 h). Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 0.82 g (100% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 263  
R<sub>f</sub> = 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

Beispiel A15

1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

---



A15a 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester ester-3-ethylester

Eine Lösung von 1.0 g (3.87 mmol) Piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester 3-ethylester und 0.45 mL (3.87 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on in 25 mL THF wurde mit Eisessig auf einen pH-Wert zwischen 5 und 6 gebracht und dann wurden portionenweise 1.0 g (4.48 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 1 mL (8.6 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on und 0.2 g (0.9 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> zugegeben und weitere 2 h bei RT gerührt. Das überschüssige

NaBH(OAc)<sub>3</sub> wurde durch Zugabe von wenig Wasser zersetzt, das Gemisch mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt und durchgerührt. Das K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurde filtriert, die organische Phase eingengt und chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.78 g (57% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 356  
R<sub>f</sub> = 0.46 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:20:2)

A15b 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

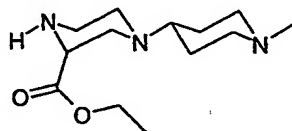
Zu einer Lösung von 0.78 g (2.20 mmol) 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butyl-ester-3-ethylester in 30 mL DCM wurden unter Eiskühlung 2.0 mL TFA zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und setzte das Produkt, das als Tris-trifluoracetat-Salz anfiel ohne Reinigung weiter um.

Ausbeute: quantitativ  
EI: (M)<sup>+</sup> = 255  
R<sub>f</sub> = 0.11 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:30:3)

Beispiel A16

4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

---



A16a 4-Benzyl-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester

Zu einer Lösung von 10.69 g (41.39 mmol) Piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester und 7.32 mL (42 mmol) Ethyldiisopropylamin in 150 mL THF wurde eine Lösung von 5.0 mL (42.10 mmol) Benzylbromid in 50 mL THF zugetropft, 2 h bei RT gerührt und dann 3 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 0.5 mL (4.21 mmol) Benzylbromid zugegeben und weitere 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde nach dem Abkühlen filtriert, das Filtrat i.vac. eingengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 13.04 g (90% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 349$   
 $R_f =$  0.51 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2)

A16b 1-Benzyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 13.04 g (37.42 mmol) 4-Benzyl-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester in 200 mL DCM wurden unter Eiskühlung 35 mL TFA zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und setzte das Produkt, das als Bis-trifluoracetat-Salz anfiel ohne Reinigung weiter um.

Ausbeute: quantitativ  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 249$

A16c 1-Benzyl-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 8.15 g (17.11 mmol) 1-Benzyl-piperazin-2-carbonsäureethylester (eingesetzt als Bis-trifluoracetat-Salz) und 2.05 mL (17.22 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on in 200 mL THF wurden 4.0 g (17.93 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc nach EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  50:50:2).

Ausbeute: 5.91 g (100% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 346$   
 $R_f =$  0.53 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  80:20:2)

A16d 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

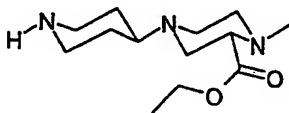
Zu einer Lösung von 5.91 g (17.11 mmol) 1-Benzyl-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester in 150 mL EtOH wurden 0.5 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar  $\text{H}_2$  3.5 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 4.44 g (100% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 256$   
 $R_f =$  0.24 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:30:3)

Beispiel A17

**1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin-2-carbonsäureethylester**

---

**A17a 4-Methyl-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester**

Zu einer Lösung von 5.04 g (19.51 mmol) Piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester und 3.4 mL (19.52 mmol) Ethyldiisopropylamin in 100 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 1.25 mL (19.90 mmol) Iodmethan in 20 mL THF langsam zugetropft, das Reaktionsgemisch 20 min nachgerührt und anschliessend 3 h auf 60°C erwärmt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 0.2 mL (3.18 mmol) Iodmethan zugegeben und weitere 3 h bei 75°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde von unlöslichen Bestandteilen filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 4.2 g (79% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 273

R<sub>f</sub> = 0.58 (Kieselgel, EtOAc)

**A17b 1-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester**

Zu einer Lösung von 4.20 g (15.42 mmol) 4-Methyl-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester in 80 mL DCM wurden unter Eiskühlung 20 mL TFA zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und setzte das Produkt, das als Bis-trifluoracetat-Salz anfiel ohne Reinigung weiter um.

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 173

R<sub>f</sub> = 0.16 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:30:3)

**A17c 4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester**

Zu einer Lösung von 6.17 g (15.41 mmol) 1-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester (eingesetzt als Bis-trifluoracetat-Salz) und 3.77 mL (19.93 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on in 80 mL THF wurden portionenweise 4.5 g (20.17 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Überschüssiges

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  wurde durch Zugabe von wenig Wasser zersetzt, die Reaktionslösung i.vac. eingengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  90:10:1 nach EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  80:20:2) gereinigt.

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 345$

$R_f = 0.41$  (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  80:20:2)

#### A17d 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung des Rohproduktes aus A17c in 200 mL EtOH wurden 1 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar  $\text{H}_2$  17.5 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 5.32 g (100% der Theorie, bezogen auf A17a)

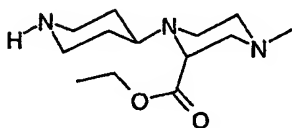
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 256$

$R_f = 0.1$  (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  50:50:5)

#### Beispiel A18

##### 4-Methyl-1-piperidin-4-yl-piperazin-2-carbonsäureethylester

---



#### A18a 1-Benzyl-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 10.3 g (21.64 mmol) 1-Benzyl-piperazin-2-carbonsäureethylester (siehe Beispiel A16b, eingesetzt als Bis-trifluoracetat-Salz) und 12 mL (68.89 mmol) Ethyldiisopropylamin in 200 mL THF wurde eine Lösung von 1.4 mL (22.29 mmol) Iodmethan in 50 mL THF langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 0.2 mL (3.18 mmol) Iodmethan zugegeben und weitere 2 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, das Filtrat i.vac. eingengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.1 g (72% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+Na)^+ = 285$   
 $R_f = 0.83$  (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

#### A18b 4-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 4.1 g (15.63 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester in 100 mL EtOH wurden 450 mg 10% Pd/C zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 5 bar H<sub>2</sub> 11 h hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden 450 mg Pd(OH)<sub>2</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2.5 h bei 50°C und 3 bar H<sub>2</sub> hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat eingengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:20:2) gereinigt.

Ausbeute: 2.18 g (81% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 173$   
 $R_f = 0.56$  (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 80:20:2)

#### A18c 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Eine Lösung von 1.58 g (9.17 mmol) 4-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester und 1.68 mL (9.2 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on in 30 mL THF wurde mit Eisessig auf einen pH-Wert von 5 gebracht und dann wurden portionenweise 2.2 g (9.86 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Überschüssiges NaBH(OAc)<sub>3</sub> wurde durch Zugabe von wenig Wasser zersetzt und die Reaktionslösung über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert, i.vac. eingengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc nach EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.71 g (22% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 346$   
 $R_f = 0.84$  (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:30:3)

#### A18d 4-Methyl-1-piperidin-4-yl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 2.28 g (6.6 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester in 100 mL EtOH wurden 200 mg Pd(OH)<sub>2</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar H<sub>2</sub> 9.5 h hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 100 mg Pd(OH)<sub>2</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 6 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat

eingeeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.7 g (100% der Theorie)

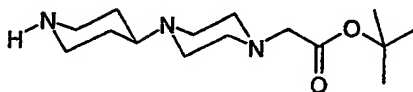
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 256$

$R_f =$  0.21 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 60:40:4)

### Beispiel A19

#### (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäure-*tert*-butylester

---



#### A19a [4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 74 g (123 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin (eingesetzt als Tris-trifluoracetat-Salz) in 1 L Acetonitril wurden 100 g (709 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben und die Suspension 10 min bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 20 mL (133 mmol) Bromessigsäure-*tert*-butylester. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT gerührt und zum Trocknen mit MgSO<sub>4</sub> versetzt. Die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert, das Lösungsmittel i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 30 g (65% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 374$

$R_f =$  0.51 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

#### A19b (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäure-*tert*-butylester

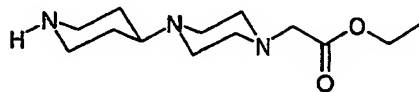
Zu einer Lösung von 30 g (80.3 mmol) [4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure-*tert*-butylester in 300 mL THF wurden 6 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50°C und 3 bar H<sub>2</sub> bis zur theoretischen Aufnahme an H<sub>2</sub> hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 22.3 g (98% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 284$

$R_f =$  0.17 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)



Beispiel A20(4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester**A20a 4-(4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester**

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.0 g (13.08 mmol) 4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (eingesetzt als Hydrochlorid) und 6.54 mL (39.23 mmol) Ethyldiisopropylamin in 50 mL Acetonitril wurde eine Lösung von 1.42 mL (13.3 mmol) Chloressigsäureethylester in 10 mL Acetonitril zugegeben. Nach Entfernen des Kältebades wurde und eine Spatelspitze NaI zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, extrahierte erschöpfend mit DCM und trocknete die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 4.25 g (91% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 356  
R<sub>f</sub> = 0.67 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

**A20b (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester**

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.25 g (11.96 mmol) 4-(4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 80 mL DCM wurden 6 mL TFA gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, verrührte den Rückstand mit *tert*-Butylmethylether, saugte den Niederschlag ab und trocknete das Produkt, das als Tris-tifluoracetat-Salz anfiel.

Ausbeute: 6.7 g (94% der Theorie)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 256  
R<sub>f</sub> = 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 75:25:5)

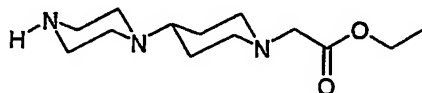
Beispiel A21[4,4']Bipiperidiny-1-yl-essigsäureethylester

A21a 1'-Ethoxycarbonylmethyl-[4,4']bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butylester  
Analog Beispiel A19a wurde aus 8.40 g (31.1 mmol) [4,4']Bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butylester und 3.53 mL (31.1 mmol) Bromessigsäure-ethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 9.4 g (85% der Theorie)  
EI-MS:  $(M)^+ = 355$   
 $R_f = 0.64$  (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

A21b [4,4']Bipiperidiny-1-yl-essigsäureethylester  
Analog Beispiel 20b wurde aus 7.50 g (21.2 mmol) 1'-Ethoxycarbonylmethyl-[4,4']bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt als Bis-trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 10.1 g (99% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 255$   
 $R_f = 0.15$  (Kieselgel, DCM)

Beispiel A22(4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäureethylester

A22a 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester  
Eine Lösung von 66.7 mL (381 mmol) 1-Benzylpiperazin und 75.6 g (380 mmol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester wurde mit Eisessig auf pH 5 eingestellt.

Unter Eiskühlung wurden 100 g (380 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  über 2 h zugegeben und das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (300 g/L) alkalisch gestellt, eine Stunde bei RT gerührt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 114 g (83% der Theorie)  
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 369$   
 $R_f = 0.74$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:15:15:2)

**A22b 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin**

Analog Beispiel 20b wurde aus 40.0 g (111 mmol) 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt als Tris-trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 54.8 g (82% der Theorie)  
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 260$   
 $R_f = 0.18$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:15:15:2)

**A22c [4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-essigsäureethylester**

Analog Beispiel A19a wurde aus 51.8 g (86 mmol) 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (eingesetzt als Tris-trifluoracetat) und 10.3 mL (91 mmol) Bromessigsäure-ethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 25.3 g (85% der Theorie)  
EI-MS:  $(\text{M})^+ = 346$   
 $R_f = 0.58$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:15:15:2)

**A22d (4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäureethylester**

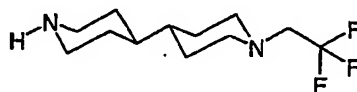
Analog Beispiel A19b wurde aus 25.3 g (73.3 mmol) [4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-essigsäureethylester das Produkt erhalten. Das Produkt enthält 59% (4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäuremethylester.

Ausbeute: 17.4 g (93% der Theorie)  
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 256$  und für Methylester:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 242$   
 $R_f = 0.15$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:15:15:2)

**Beispiel A23**

# 1-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyI

---



A23a 1'-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-[4,4']bipiperidinyI-1-carbonsäure-*tert*-butylester  
Analog Beispiel A7a wurde aus 15.0 g (55.9 mmol) [4,4']BipiperidinyI-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 19.0 g (93% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+Na)^+ = 387$

A23b 1'-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyI-1-carbonsäure-*tert*-butylester  
Analog Beispiel A7b wurde aus 20.7 g (56.7 mmol) 1'-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-[4,4']bipiperidinyI-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 19.9 g (100% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 351$

$R_f =$  0.78 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

A23c 1-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyI

Analog Beispiel A20b wurde aus 21.4 g (61.1 mmol) 1'-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyI-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt als Bis-Trifluoracetat erhalten.

Ausbeute: 26.8 g (92% der Theorie)

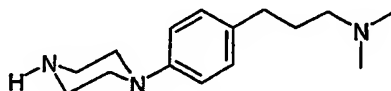
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 251$

$R_f =$  0.17 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

## Beispiel A24

Dimethyl-[3-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-propyl]-amin

---



**A24a** 1-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-ethanon

Eine Lösung von 35.3 g (200 mmol) Benzylpiperazin und 13.8 g (100 mmol) 4-Fluoracetophenon in 34 mL (200 mmol) Ethyldiisopropylamin wurde 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wurde der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und an der Luft getrocknet. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 12.2 g (42% der Theorie)  
EI-MS:  $(M)^+ = 294$   
 $R_f =$  0.53 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2)

**A24b** 1-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-dimethylamino-propan-1-on

Zu einer Lösung von 6.9 g (23.4 mmol) 1-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-ethanon und 2.90 g (35.1 mmol) Dimethylamin Hydrochlorid in 100 mL EtOH und 10 mL konz. HCl wurden 1.40 g Paraformaldehyd gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i.vac. entfernt und der Rückstand mit Acetonitril versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 4.4 g (48% der Theorie als Hydrochlorid)  
EI-MS:  $(M)^+ = 351$   
 $R_f =$  0.35 (Kieselgel, DCM/EtOAc/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 60:16:5:5:0.6)

**A24c** Dimethyl-[3-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-propyl]-amin

Zu einer Lösung von 8.00 g (20.6 mmol) 1-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-dimethylamino-propan-1-on in 6.7 mL konz. HCl und 300 mL MeOH wurden 2 g 10% Pd/C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 3 bar H<sub>2</sub> und 50°C 3 h gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit EtOH und EtOAc versetzt und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wurde unter Stickstoff abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 20°C getrocknet.

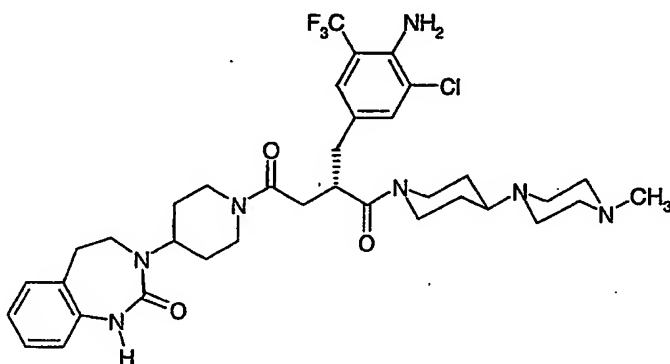
Ausbeute: 5.7 g (86% der Theorie als Bis-Hydrochlorid)  
EI-MS:  $(M)^+ = 247$   
 $R_f =$  0.35 DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

Die anderen bei der Herstellung der Endverbindungen eingesetzten Amine sind entweder kommerziell erhältlich oder wurden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt.

## Herstellung der Endverbindungen

### Beispiel 1

**(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion**



**1a** (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol

Zu einer Lösung von 93.4 g (0,39 mol) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzoesäure (beschrieben in *Arzneim.-Forsch.* **1984**, 34(11A), 1612-1624) in 1 L THF wurden 69.56 g (0.43 mol) CDI zugegeben und die Mischung 1 h bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei RT unter Stickstoffatmosphäre vorsichtig und unter Kühlung zu einer Lösung von 51.4 g (1.36 mol) NaBH<sub>4</sub> in 450 mL Wasser gegeben. Die Mischung wurde 2 h bei RT gerührt, mit 500 mL Wasser und 300 mL halbkonz. HCl versetzt, eine weitere Stunde gerührt und dann mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das verbleibende Öl wurde mit 500 mL PE versetzt und unter Eiskühlung gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit PE gewaschen und getrocknet. Man erhielt 29.7 g des gewünschten Produktes.

Die Mutterlauge wurde nochmals eingeeengt, mit PE versetzt und gekühlt. Der erhaltene Niederschlag wurde wiederum mit PE gewaschen und getrocknet. Man

erhielt weitere 21.8 g des gewünschten Produktes.

Ausbeute: 51.5 g (59% der Theorie) eines weißen Feststoffs

$R_f$  = 0.73 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

**1b 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd**

Eine Mischung aus 17.0 g (75.4 mmol) (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol, 100 g (1.15 mol) Mangandioxid und 300 mL DCM wurde über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und die Lösung i. vac. eingeeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt als weißen Feststoff.

Ausbeute: 16.0 g (95% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 224/226$  (Cl)

**1c [2-((R)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäurediethyl-ester**

Eine Lösung von 168.0 g (0.56 mol) (R)-4-Benzyl-3-(2-brom-acetyl)-oxazolidin-2-on und 188.6 mL (1.1 mol) Triethylphosphit wurde 1.5 Stunden bei 60°C gerührt, wobei das entstehende Ethylbromid abdestilliert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingedampft und der verbleibende Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelb-braunen Öles.

Ausbeute: 130 g (65 % der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 356$

**1d (R)-3-[(E)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acryloyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 31.98 g (90.0 mmol) [2-((R)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäurediethylester in 400 mL THF 3.93 g (90.0 mmol) NaH (55% in Mineralöl) portionenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei RT und weitere 35 min bei 35°C gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden 16.0 g (71.5 mmol) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd, gelöst in 50 mL THF, zuge tropft und weitere 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung versetzt, das Gemisch erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten Extrakte getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines

gelben Öles.

Ausbeute: 38.2 g (62% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 425/427$  (CI)

$R_f =$  0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

1e (*R*)-3-[3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on

Eine Mischung aus 23.7 g (55.8 mmol) (*R*)-3-[(*E*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acryloyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on, 400 mL MeOH und 5.0 g Raney-Nickel wurde 2 h bei RT und 3 bar  $H_2$  in einem Parr-Autoklaven geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 22.5 g (95% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 427/429$  (CI)

1f (*S*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-((*R*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4-oxo-butansäure-*tert*-butylester

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 22.5 g (52.71 mmol) (*R*)-3-[3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on in 105 mL THF 63.24 mL (63.24 mmol) einer Natriumbis(trimethylsilyl)-amid-Lösung (1 M in THF) zugetropft und das Gemisch bei  $-78^\circ\text{C}$  2 h gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden bei  $-78^\circ\text{C}$  tropfenweise 38.9 mL (263.5 mmol) Bromessigsäure-*tert*-butylester zugegeben, diese weitere 24 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend auf RT gebracht. Nach Zugabe von 200 mL gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung wurde zweimal mit je 300 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 15.6 g (55% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 541/543$  (CI)

$R_f =$  0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

1g (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 2.51 g (57.6 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 150 mL Wasser



wurden 11.75 ml (115.1 mmol)  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35% in Wasser) zugegeben. Dieses Gemisch wurde anschließend zu einer eiskühlten Lösung von 15.6 g (28.8 mmol) (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-((R)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4-oxo-butansäure-*tert*-butylester in 600 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 2 h unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurden zu der Reaktionsmischung 150 mL gesättigte Natriumsulfit-Lösung gegeben und mit Zitronensäure-Lösung angesäuert. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und i. vac. eingeeengt. Man erhielt 15.6 g eines zähen gelben Öles.

Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. vac. eingeeengt. Man erhielt weitere 5.5 g eines gelben Öles.

Das Rohprodukt, das noch (R)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on enthielt, wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 21.1 g Rohprodukt

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 380/382$  (CI)

1g (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure-*tert*-butylester

Eine Mischung aus 15.4 g (40.3 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester, 7.4 g (40.3 mmol) (1-Methyl-4-piperidin-4-yl)-piperazin, 5.45 g (40.3 mmol) HOBt, 12.94 g (40.3 mmol) TBTU, 11.77 mL (85.0 mmol) Triethylamin und 400 mL THF wurde 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde i. vac. eingeeengt und der verbleibende Rückstand zwischen EtOAc und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Aluminiumoxid chromatographisch aufgereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 11.0 g (50% der Theorie)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 547/549$  (CI)

$R_f = 0.35$  (Alox; EtOAc/DCM 6:4)

1h (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure

Zu der Lösung von 7.0 g (12.8 mmol) (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure-*tert*-butylester in 375

mL Acetonitril wurden 5.75 g (38.4 mmol) NaI, 3 mL Anisol und 4.92 mL (38.4 mmol) Trimethylsilylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 90 min bei 40°C gerührt, mit weiteren 5.75 g (38.4 mmol) NaI und 4.92 mL (38.4 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt und weitere 2 h bei 40°C gerührt. Die Mischung wurde i. vac. eingengt und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

1i (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Eine Mischung aus 6.3 g (12.8 mmol) (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure, 3.16 g (12.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on, 4.66 g (14.5 mmol) TBTU, 1.96 g (14.5 mmol) HOBt, 9.45 mL (68 mmol) Triethylamin und 300 mL DMF wurde 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch aufgereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wurde mit Ether verrieben und abgesaugt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 3.8 g (39% der Theorie)

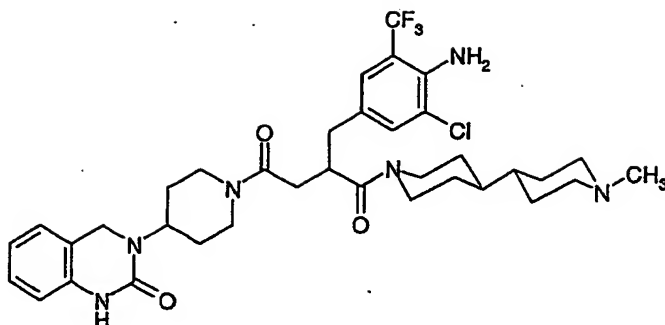
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 718/20 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.22 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:30:3)

## Beispiel 2

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



**2a** 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin

Zu einer Lösung von 1.00 g (4.43 mmol) (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol in 50 mL DCM wurde bei RT 0.94 mL (13.00 mmol)  $\text{SOCl}_2$  zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und die wässrige Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit eiskalter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

**Ausbeute:** 1.08 g (quantitative Ausbeute)

El-MS:  $M^+ = 243/245/247$  ( $Cl_2$ )

$R_f = 0.81$  (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

2b 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-  
butansäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 1.20 g (4.43 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-1-*tert*-butylester-4-ethylester in 50 mL abs. THF wurden unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung portionenweise 193 mg (4.43 mmol) NaH (55% in Mineralöl) zugegeben und die Mischung 1 h bei RT gerührt. 1.1 g (4.43 mmol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin, gelöst in 10 mL abs. THF, wurde zugetropft und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

**Ausbeute:** 2.1 g (98% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 482/484$  (Cl)

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

**2c** 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure  
Zu einer Lösung von 30.0 g (62.25 mmol) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester in 200 mL DCM wurde unter Eiskühlung 20 mL TFA zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand aus PE umkristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit PE gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 23.6 g (89% der Ausbeute)

ESI-MS:  $(M-H)^+ = 424/426$  (Cl)

**2d** 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäure-diethylester

Zu einer Lösung von 8.00 g (19.0 mmol) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure, 4.39 g (19.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on, 6.00 g (18.0 mmol) TBTU und 2.75 g (18.0 mmol) HOBT in 100 mL THF wurden 3.2 mL (23.0 mmol) Triethylamin zugetropft und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 10.45 g (87% der Theorie)

**2e** 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 10.00 g (15.65 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäure-diethylester in 600 mL EtOH wurden 3.13 g (78.25 mmol) NaOH, gelöst in 300 mL Wasser, zugegeben und das Gemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, das Reaktionsgemisch mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert und 1 h bei RT. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 8.01 g (95% der Theorie)

**2f** 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Zu einer Lösung von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-

4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 0.28 g (1.50 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidiny, 0.49 g (1.50 mmol) TBTU und 0.23 g (1.50 mmol) HOBT in 100 mL THF wurden 2.0 mL Triethylamin zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und das Gemisch mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient: EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 94:5:1 nach 70:25:5) gereinigt.

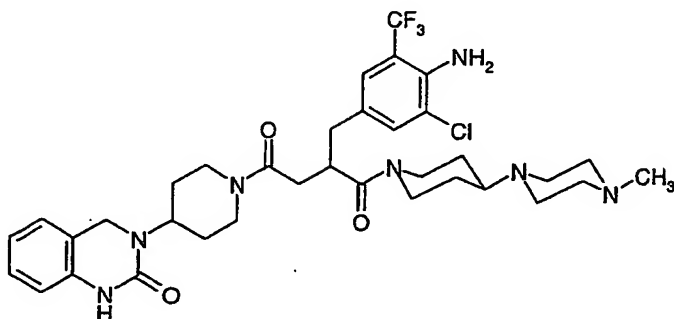
Ausbeute: 253 mg (24% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 703/705 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.66 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

### Beispiel 3

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.30 g (1.50 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin erhalten.

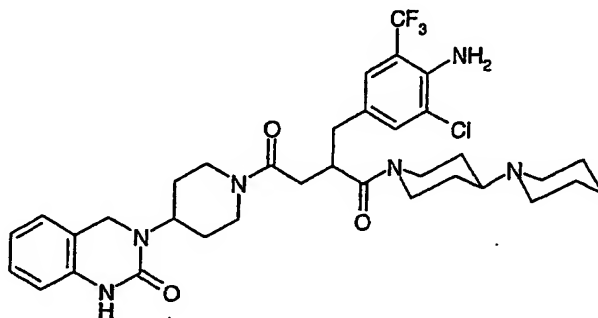
Ausbeute: 600 mg (57% der Theorie)

El-MS: M<sup>+</sup> = 703/705 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.56 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

### Beispiel 4

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.27 g (1.50 mmol) [1,4']Bipiperidiny erhalten.

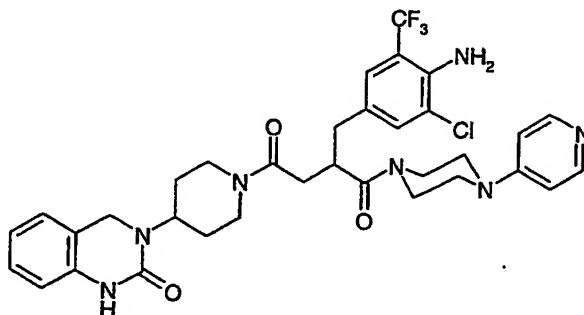
Ausbeute: 240 mg (24% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 689/691$  (Cl)

$R_f = 0.59$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

#### Beispiel 5

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.24 g (1.48 mmol) 1-Pyridin-4-yl-piperazin

erhalten.

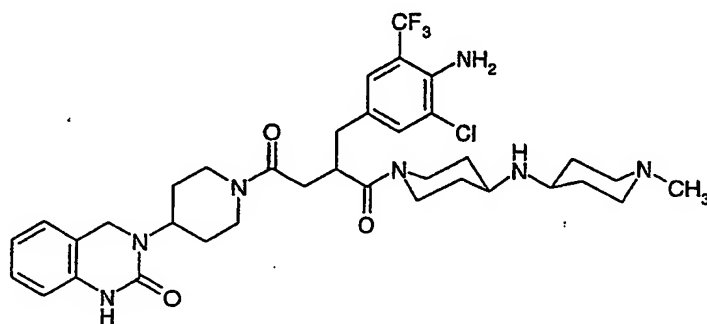
Ausbeute: 500 mg (50% der Theorie)

El-MS:  $M^+ = 683/685$  (Cl)

$R_f = 0.35$  (Kieselgel, MeOH)

### Beispiel 6

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



6a (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin

Eine Lösung von 15.0 g (78.8 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-ylamin und 10 mL (78.8 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on in 300 mL THF wurde mit HOAc auf pH 5 angesäuert und 1 h bei RT gerührt. 19.0 g (90.0 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  wurden zugegeben und das Gemisch 16 h gerührt. Das Gemisch wurde i. vac. eingeeengt, der Rückstand in MeOH gelöst und durch Zugabe von HCl in MeOH ausgefällt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit MeOH gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 21.8 g (70% der Theorie)

$R_f = 0.30$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ $\text{NH}_3$  70:15:15:2)

6b (1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperidin-4-yl-amin-trihydrochlorid

Zu einer Suspension von 5 g 10% Pd/C in 80 mL Wasser wurde eine Lösung von 10.0 g (25.3 mmol) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin in 120 mL MeOH zugegeben und das Gemisch 2 h bei 50 °C und 3 bar  $\text{H}_2$  hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Der Rückstand

wurde mit EtOH versetzt, der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit EtOH und Ether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 7.75 g (quantitative Ausbeute)

6c 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.24 g (1.48 mmol) (1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperidin-4-yl-amin-trihydrochlorid erhalten.

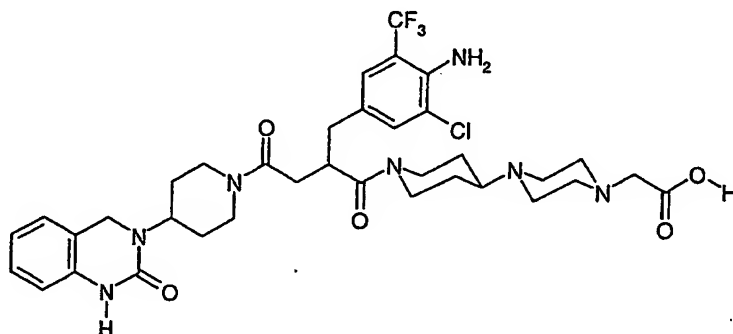
Ausbeute: 300 mg (25% der Theorie)

EI-MS:  $M^+ = 717/719$  (Cl)

$R_f = 0.20$  (Kieselgel, MeOH)

#### Beispiel 6.1

4-(1-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure



Hergestellt analog Beispiel 16.4 aus 108 mg (0.20 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester.

Ausbeute: 16 mg (10% der Theorie)

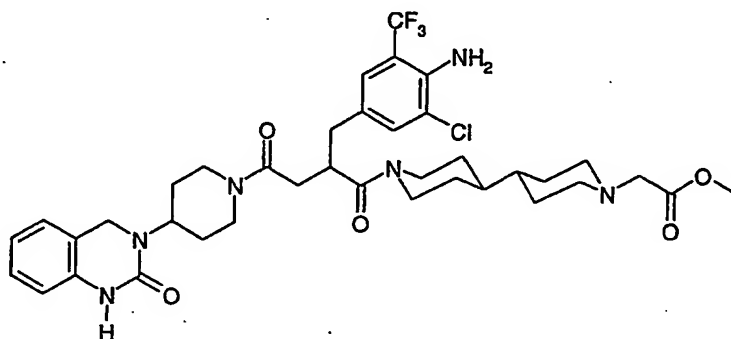
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 748/750$  (Cl)



Beispiel 6.2

(1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester

---



Hergestellt analog Beispiel 16.5 aus 216 mg (0.4 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 102 mg (0.2 mmol) [4,4']Bipiperidiny-1-yl-essigsäureethylester.

Ausbeute: 22 mg (22% der Theorie)

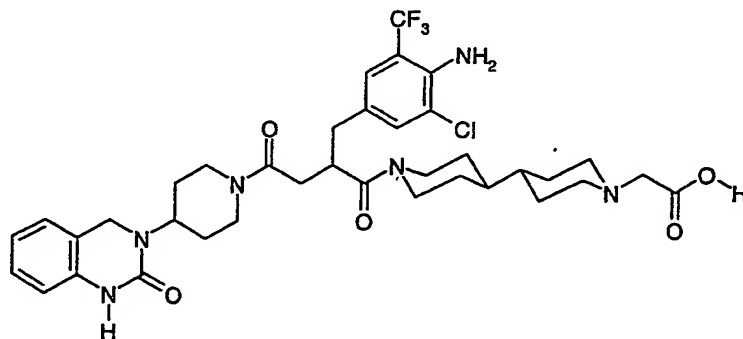
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 761/763(Cl)

R<sub>f</sub> = 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 6.3

(1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure

---

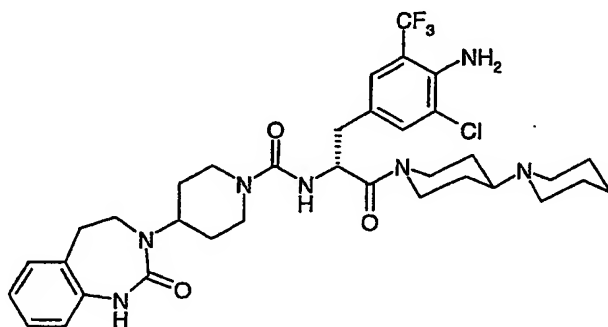


Hergestellt analog Beispiel 16.6 aus 201 mg (0.26 mmol) (1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester.

Ausbeute: 22 mg (22% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 761/763(Cl)$   
 $R_f = 0.21$  (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

### Beispiel 7

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid



7a (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionamid

Die Alkylierung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift von A. G. Myers et al. (*J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3322-3327.) ausgehend von 31.72 g (132 mmol) 2-Amino-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-acetamid-monohydrat und 33.8 g (138 mmol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin durchgeführt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, DCM/ Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2) gereinigt.

Ausbeute: 10.0 g (18% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 430/432 (Cl)$   
 $R_f = 0.48$  (Kieselgel, DCM/ Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

7b (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure

Die Hydrolyse wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift von A. G. Myers et al. (*J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3322-3327.) ausgehend von 10.0 g (23.0 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionamid durchgeführt. Das Rohprodukt wurde ohne

weitere Reinigung im nachfolgenden Syntheseschritt eingesetzt.

**7c** (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure

Zu einer Lösung von 6.5 g (23.0 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure in 140 mL THF wurde eine Lösung von 3.71 g (35.0 mmol) NaHCO<sub>3</sub> in 100 mL Wasser zugegeben. 15.28 g (70.0 mmol) Boc-Anhydrid wurde zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. THF wurde i. vac. abgedampft, die wässrige Phase mit EtOAc gewaschen und mit 10% Zitronensäure-Lösung angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die vereinigten org. Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 2.00 g (15% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 381/383 (Cl)

**7d** [(*R*)-1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 2.00 g (5.22 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure, 0.99 g (5.30 mmol) [1,4']Bipiperidiny, 1.77 g (5.50 mmol) TBTU und 0.74 g (5.50 mmol) HOBt in 150 mL THF wurden 1.53 mL (11.00 mmol) Triethylamin zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und das Gemisch mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Aluminiumoxid (neutral, Aktivität III), DCM/MeOH 99:1) gereinigt.

Ausbeute: 500 mg (18% der Theorie)

**7e** (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-propan-1-on-dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 500 mg (0.75 mmol) [(*R*)-1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester in 50 mL EtOH wurden bei RT 5 mL HCl (12 M in EtOH) zugegeben und das Gemisch 3 h

gerührt und anschließend i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 380 mg (quantitative Ausbeute)

7f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 380 mg (0.75 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-propan-1-on-dihydrochlorid in 50 mL DMF und 0.56 mL (4.00 mmol) Triethylamin wurden bei 0 °C 180 mg (1.10 mmol) CDT zugegeben und das Gemisch 1.5 h bei 0 °C gerührt. 242 mg (0.99 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 100 °C gerührt. DMF wurde i. vac. abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2) gefolgt von HPLC gereinigt.

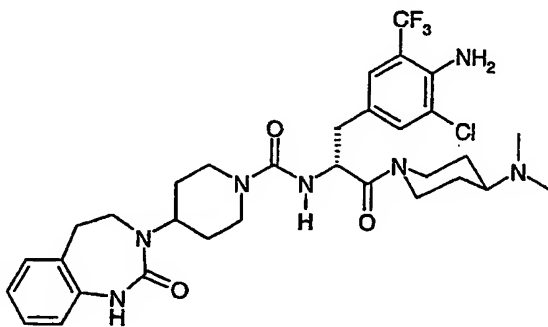
Ausbeute: 140 mg (20% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 704/706 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.58 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

### Beispiel 7.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



7.1a (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-

## ethylester

Eine Lösung von 3.5 g (10.97 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure in 100 mL EtOH und 70 mL ethanolischer HCl (11.5 M) wurde über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 150 mL Wasser auf, versetzte mit 30 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, extrahierte mit 150 mL EtOAc, trennte die organische Phase ab und trocknete diese über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 3.5 g (92% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 311/313 (Cl)

7.1b (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 3.2 g (10.2 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester und 1.8 mL (10.3 mmol) Ethyldiisopropylamin in 150 mL THF wurden 1.8 g (11.0 mmol) CDT zugegeben und das Reaktionsgemisch 45 min bei dieser Temperatur und nach Entfernen des Eisbades weitere 30 min gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 2.5 g (10.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on, suspendiert in 50 mL THF. Zur Reaktionslösung wurden 40 mL DMF zugegeben und diese 2 h bei 80°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzte mit 200 mL EtOAc und 200 mL 10% Zitronensäure-Lösung, trennte die organische Phase ab, extrahierte diese mit 150 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 5.9 g (100% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 582/584 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.4 (Kieselgel, EtOAc)

7.1c (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

Zu einer Suspension von 6.0 g (10.31 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester in 50 mL THF wurde eine

Lösung von 0.64 g (15 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 100 mL Wasser gegeben. Zu dieser Suspension wurden erneut jeweils 100 mL Wasser und THF gegeben, wobei sich nach 5 min eine Lösung bildete. Man rührte 1 h bei RT, zog das THF i.vac. ab, verdünnte mit 100 mL Wasser und tropfte unter Eiskühlung 1 M HCl bis zur sauren Reaktion zu. Die ausgefallene Substanz wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 5.5 g (96% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 554/556$  (Cl)

7.1d 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-  
1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

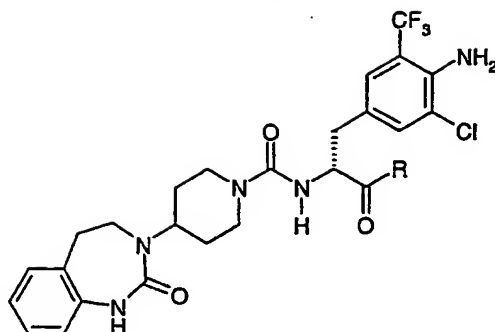
Zu einer Lösung von 400 mg (0.72 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure in 10 mL DMF wurden 241 mg (0.75 mmol) TBTU, 0.21 mL (1.5 mmol) Triethylamin und 103 mg (0.8 mmol) Dimethylpiperidin-4-yl-amin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 150 mL 15%  $K_2CO_3$ -Lösung gegossen, 10 min bei RT nachgerührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, diese mit 30 mL Wasser nach gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Isopropanol suspendiert, über Nacht bei RT gerührt, abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 350 mg (73% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 664/666$  (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.0 min (Methode A)

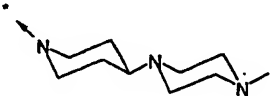
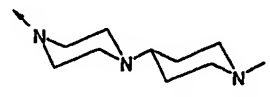
Analog wurden folgende Verbindungen aus (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:




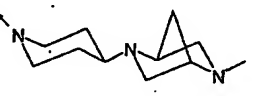
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
7.2		44	699/701 [M+H] <sup>+</sup>	6.1 min (A)
7.3		27	718/720 [M+H] <sup>+</sup>	6.2 min (A)
7.4		79	839/841 [M+H] <sup>+</sup>	7.1 min (A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt, wobei das Rohprodukt chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1 innerhalb von 45 min) gereinigt wurde:

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
7.5		53	790/792 [M+H] <sup>+</sup>	6.6 min (A)

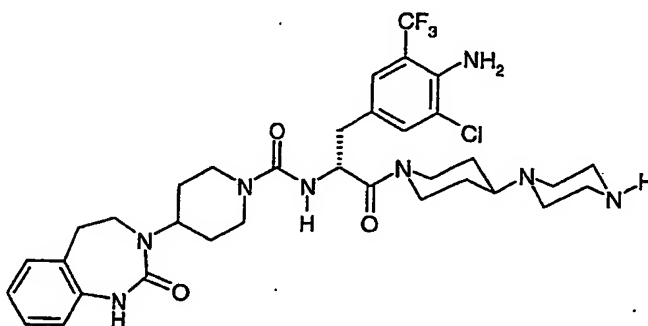
7.6		84	719/721 [M+H] <sup>+</sup>	5.7 min (A)
7.7		43	719/721 [M+H] <sup>+</sup>	5.0 min (A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt, wobei das Rohprodukt direkt via HPLC gereinigt wurde:

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
7.8		17	676/678 [M+H] <sup>+</sup>	6.2 min (A)
7.9		52	731/733 [M+H] <sup>+</sup>	5.5 min (A)

#### Beispiel 7.10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid





Eine Lösung von 600 mg (0.72 mmol) 4-[1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (Beispiel 7.4) und 200 mg Raney-Nickel in 50 mL MeOH wurden bei RT und 50 psi H<sub>2</sub> 12 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel i.vac. eingengt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (32% der Theorie)

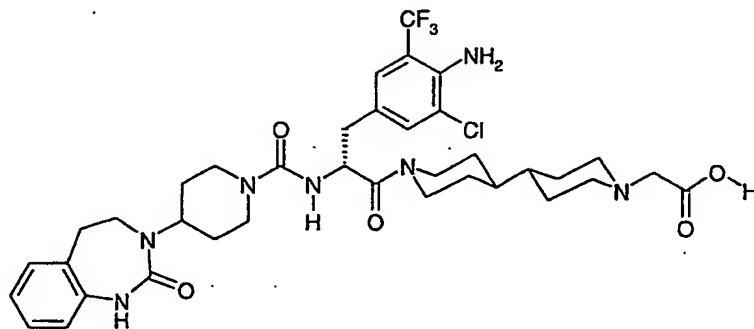
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 705/707 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.5 min (Methode A)

### Beispiel 7.11

[1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäure

---



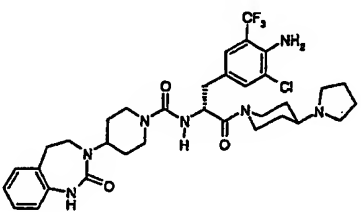
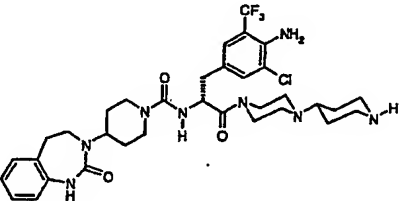
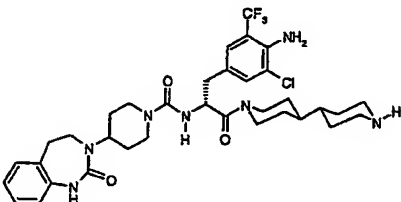
Zu einer Lösung von 250 mg (0.32 mmol) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäureethylester (Beispiel 7.5) in 5 mL THF wurde eine Lösung von 20.1 mg (0.47 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 10 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 0.5 mL 1 M HCl, saugte die ausgefallene Substanz ab und trocknete dieses bei 50°C. Das Rohprodukt wurde via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 85 mg (35% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 762/764 (Cl)

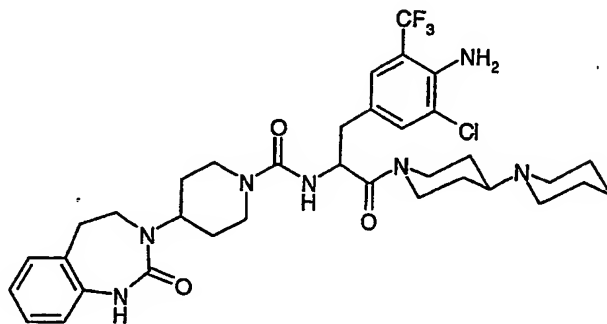
Retentionszeit (HPLC): 6.2 min (Methode A)

Analog können folgende Beispiele hergestellt werden:

Beispiel	Struktur
7.12	
7.13	
7.14	

### Beispiel 8

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2,1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid



8a 2-Acetylamino-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-

## diethylester

Zu einer frisch zubereiteten Lösung von 2.55 g (0.11 mol) Natrium in 200 mL abs. EtOH wurde unter Stickstoffatmosphäre 24.11 g (0.11 mol) 2-Acetylamino-malonsäure-diethylester zugegeben und das Gemisch 15 min bei RT gerührt. Eine Lösung von 27.00 g (0.11 mol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin (Beispiel 2a) in 100 mL 1,4-Dioxan wurde schnell zugetropft und das Gemisch 4 h bei RT gerührt. 500 mL Wasser wurden zugegeben und das Gemisch weitere 16 h gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 40.0 g (84% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.14 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

## 8b 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 40.0 g (94.16 mmol) 2-Acetylamino-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-diethylester in 110 mL AcOH und 150 mL Wasser wurden 50 mL konz. HCl zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h auf 140 °C erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde i. vac. eingeeengt, mit 100 mL EtOH versetzt und 15 min bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit EtOH gewaschen und i. vac. getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 16 g (53% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 281/283 (Cl)

## 8c 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester

16 g (50.14 mmol) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-hydrochlorid wurden in 350 mL HCl (12 M in EtOH) gelöst und 5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. auf 100 mL eingeeengt und mit 200 mL Diethylether versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 12.2 g (70% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 311/313 (Cl)

## 8d 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-

benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester

Zu einer Suspension von 8.00 g (23.04 mmol) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester und 16.0 mL (115.00 mmol) Triethylamin in 100 mL DMF wurden bei 0 °C 4.15 g (23.04 mmol) CDT zugegeben und das Gemisch wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von 5.64 g (23.00 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 200 mL DMF wurde zugegeben und das Gemisch 2 h auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 1.5 L Wasser verdünnt und weitere 10 min gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 13.0 g (97% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 582/584$  (CI)

8e 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Zu einer Lösung von 13.00 g (22.34 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure-ethylester in 100 mL EtOH wurden 45 mL 1 M NaOH zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, 45 mL 1 M HCl zugegeben und 15 min gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. bei 75 °C getrocknet.

Ausbeute: 10.5 g (85% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 552/554$  (CI)

8f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 1.00 g (1.81 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure, 0.34 g (1.81 mmol) [1,4']Bipiperidiny und 0.64 g (2.00 mmol) TBTU in 150 mL THF wurden 0.69 mL (5.00 mmol) Triethylamin zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und das Gemisch mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac.

eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 75:25:2.5) gereinigt.

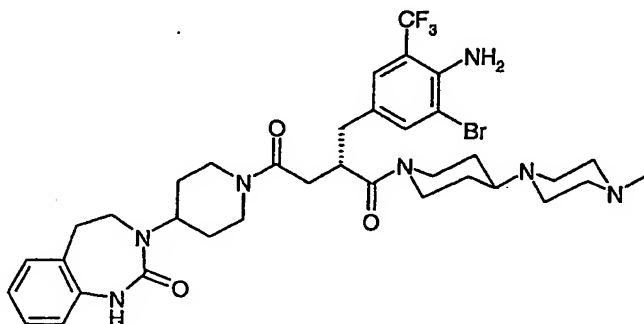
Ausbeute: 350 mg (28% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 704/706 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.58 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

### Beispiel 9

(S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



#### 9a 4-Amino-3-trifluormethyl-benzoesäureethylester

Eine Lösung von 150 g (0.66 mol) *N*-(4-Cyan-2-trifluormethyl-phenyl)-acetamid in 360 mL trockenem EtOH und 540 mL 10 M ethanolischer HCL wurde in einer Druckapparatur 2 h 45 min auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit EtOH nach gewaschen und das Filtrat i.vac eingengt. Der Rückstand wurde mit jeweils 300 mL Wasser und EtOH versetzt, kräftig gerührt, abgesaugt und mit Wasser/EtOH 1:1 nach gewaschen.

Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 153 g (100% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.4 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

#### 9b 4-Amino-3-trifluormethyl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 100 g (2.5 mol) NaOH in 250 mL Wasser wurde bei RT eine Lösung von 153 g (0.66 mol) 4-Amino-3-trifluormethyl-benzoesäureethylester in 350

mL EtOH zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei 45°C gerührt. EtOH wurde i.vac entfernt, die verbleibende wässrige Lösung mit konz. HCl sauer gestellt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 129 g (96% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 204$

#### 9c 4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 21.0 g (102 mmol) 4-Amino-3-trifluormethyl-benzoesäure in 250 mL Essigsäure wurde eine Lösung von 6 mL (117 mmol) Brom in 50 mL Essigsäure langsam zugetropft und anschliessend 2 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 1 L Wasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wurde in DCM gelöst, die organische Phase mit NaOH-Lösung alkalisch gestellt, die wässrige Phase abgetrennt und mit konz. HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 18 g (62% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 282/284$  (Br)

$R_f =$  0.6 (Kieselgel, PE/EtOAc/AcOH 50:50:1)

#### 9d (4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol

Zu einer Lösung von 18 g (63.4 mmol) 4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzoesäure in 400 mL THF wurden 12 g (74 mmol) CDI zugegeben, 1 h bei RT gerührt und 1 h auf 40°C erwärmt. Die aktivierte Säure wurde dann zu einer Lösung von 8.0 g (212 mmol)  $NaBH_4$  in 200 mL Wasser zugetropft, wobei die Temperatur 40°C nicht überschreiten sollte. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h bei RT gerührt, mit 300 mL halbkonz. HCl versetzt, 1 h nachgerührt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 15%  $K_2CO_3$ -Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand bei 50°C in Isopropanol gelöst; nach Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt, in PE aufgenommen und erneut abgesaugt.

Ausbeute: 12.5 g (73% der Theorie)

El:  $(M)^+ = 269/271$  (Br)

$R_f =$  0.9 (Kieselgel, MeOH)

#### 9e 4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzaldehyd

Zu einer Lösung von 12.5 g (46.3 mmol) (4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol in 150 mL DCM wurden 53 g (0.61 mol)  $\text{MnO}_2$  gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das  $\text{MnO}_2$  wurde abgesaugt, mit DCM nach gewaschen, das Lösungsmittel i.vac. entfernt und der Rückstand mit PE verrührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig PE gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9.5 g (77% der Theorie)  
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 268/270$  (Br)  
 $R_f =$  0.6 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

9f 2-[1-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester

Zu einer Lösung von 9.5 g (35.4 mmol) 4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzaldehyd in 80 mL THF wurden 27.9 g (71.0 mmol) 2-(Triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanylidene)-bernsteinsäure-1-methylester gegeben und das Reaktionsgemisch 120 h auf 40°C erwärmt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, das Filtrat i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit Wasser und EtOAc versetzt, die organische Phase abgetrennt, diese dreimal mit Wasser gewaschen und dreimal mit 5%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert, der entstandene Niederschlag abgetrennt, dieser mit Wasser gewaschen und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 5.9 g (44% der Theorie)  
ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 382/384$  (Br)

9g (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

Unter Argon-Atmosphäre wurden zu einer Lösung von 5.9 g (15.44 mmol) 2-[1-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester in 50 mL entgastem MeOH und 5.9 mL Triethylamin 130 mg (+)-1,2-Bis((2*R*,5*R*)-2,5-diethylphospholano)benzol(cyclooctadien)rhodium(I)tetrafluorborat gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 psi  $\text{H}_2$  4 h hydriert. Anschliessend wurde die Reaktionslösung i.vac. eingeeengt, der Rückstand in 100 mL EtOAc gelöst, zweimal mit 2 M HCl gewaschen und erschöpfend mit 5%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 5.8 g (98% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 382/384 (Br)

9h (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Zu einer Lösung von 5.80 g (15.1 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 4.98 g (15.1 mmol) TBTU, 2.04 g (15.1 mmol) HOBt und 4.87 mL (35 mmol) Triethylamin in 200 mL THF wurden 3.70 g (15.1 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac eingeeengt, mit EtOAc und 20% Zitronensäure-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 9.2 g (100% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 611/613 (Br)

9i (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 9.2 g (15.05 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 70 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 1.04 g (24.30 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 30 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Das THF wurde i.vac. abgezogen, die wässrige Lösung mit konz. HCl angesäuert, mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 7.8 g (87% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 597/599 (Br)

Analog der in 9f bis 9i beschriebenen Sequenz konnte aus 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd (siehe Beispiel 1b) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-



butansäure erhalten werden.

9k (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

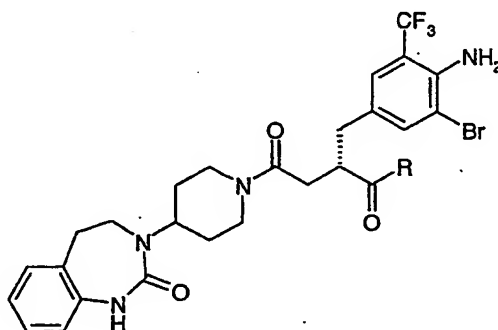
Zu einer Lösung von 500 mg (0.84 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 289 mg (0.9 mmol) TBTU, 122 mg (0.9 mmol) HOBt und 0.35 mL (2.5 mmol) Triethylamin in 40 mL THF und 5 mL DMF wurden 154 mg (0.84 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingengt, mit EtOAc und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach MeOH/NH<sub>3</sub> 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 423 mg (66% der Theorie)

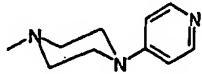
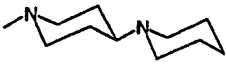
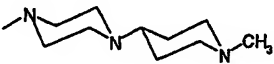
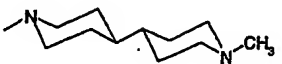
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 762/764 (Br)

Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

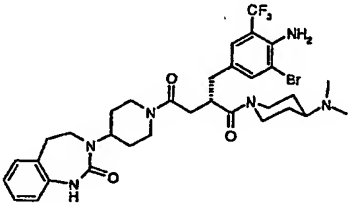
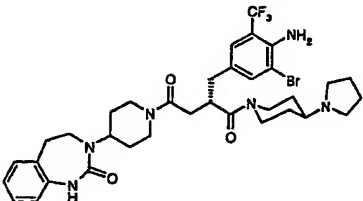
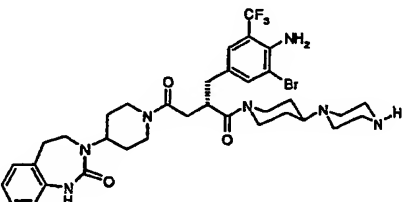
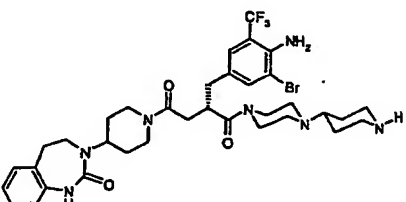
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 500 mg (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

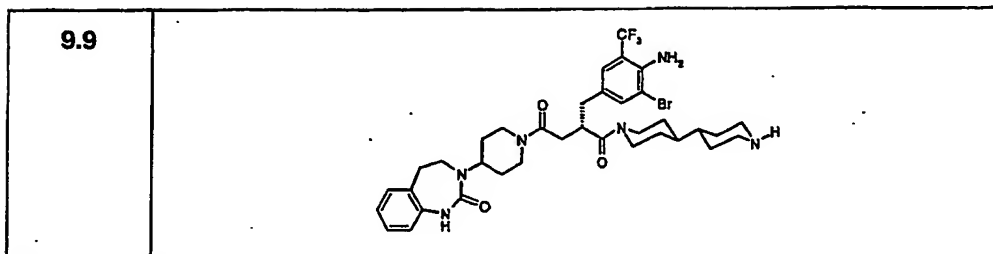


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)

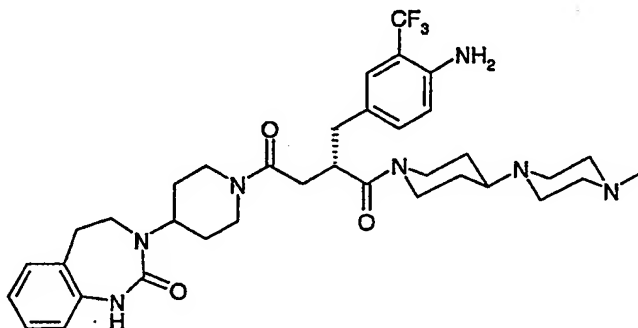
9.1		50	742/744 [M+H] <sup>+</sup>	6.4 min (A)
9.2		48	747/749 [M+H] <sup>+</sup>	6.5 min (A)
9.3		61	762/764 [M+H] <sup>+</sup>	5.4 min (A)
9.4		34	761/763 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 min (A)

Analog können folgende Beispiele hergestellt werden:

Beispiel	Struktur
9.5	
9.6	
9.7	
9.8	

**Beispiel 9.10**

**(S)-2-(4-Amino-3-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion**



Zu einer Lösung von 150 mg (0.2 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion in 20 mL MeOH wurden 100 mg 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 psi H<sub>2</sub> 3 h bei RT hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Lösungsmittel i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und EtOAc versetzt, die organische Phase abgetrennt und diese i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 134 mg (100% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 684

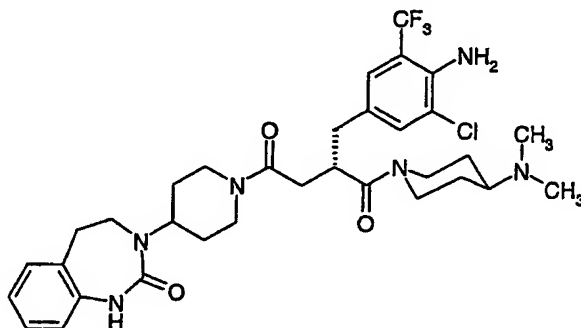
Retentionszeit (HPLC): 5.5 min (Methode A)

**Beispiel 10**

**(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-**

[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



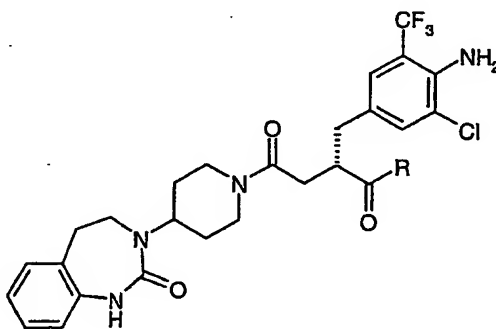
Zu einer Lösung von 130 mg (0.24 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 10 mL DMF wurden 80.3 mg (0.25 mmol) TBTU, 0.21 mL (1.2 mmol) Ethyldiisopropylamin und 38.5 mg (0.3 mmol) Dimethyl-piperidin-4-yl-amin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 80 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, 10 min bei RT nachgerührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, diese mit 5 mL Wasser nach gewaschen und über das Wochenende an der Luft getrocknet. Anschliessend wurde das Produkt chromatographisch via HPLC gereinigt.

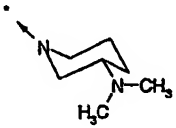
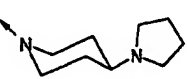

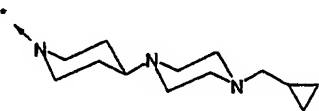
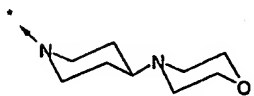
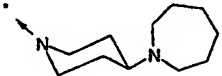
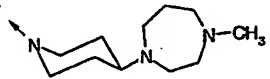
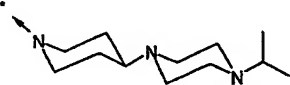
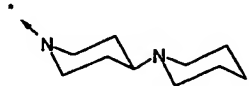
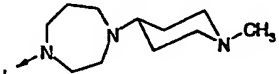
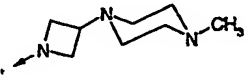
Ausbeute: 82 mg (53% der Theorie)

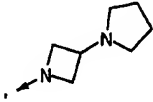
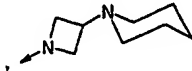
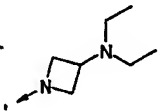
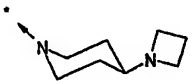
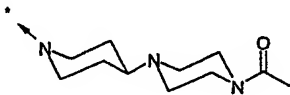
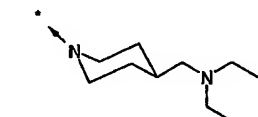
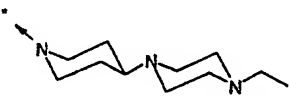
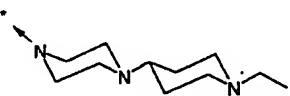
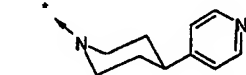
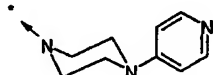
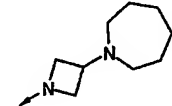
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 663/665 (Cl)

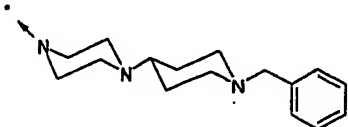
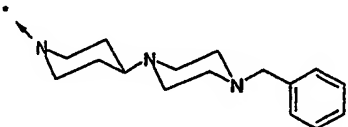
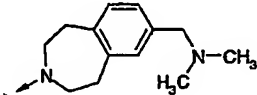
Retentionszeit (HPLC): 6.1 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:



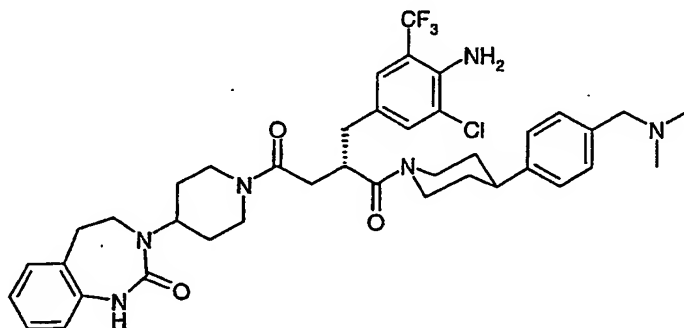
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.1		55	663/665 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 min 6.5 min (A)
10.2		51	689/691 [M+H] <sup>+</sup>	6.4 min (A)
10.3		56	717/719 [M+H] <sup>+</sup>	6.2 min (A)
10.4		49	758/760 [M+H] <sup>+</sup>	6.0 min (A)
10.5		45	705/707 [M+H] <sup>+</sup>	6.2 min (A)
10.6		58	717/719 [M+H] <sup>+</sup>	6.6 min (A)
10.7		54	732/734 [M+H] <sup>+</sup>	5.4 min (A)
10.8		50	746/748 [M+H] <sup>+</sup>	5.9 min (A)
10.9		67	703/705 [M+H] <sup>+</sup>	6.4 min (A)
10.10		53	732/734 [M+H] <sup>+</sup>	5.5 min (A)
10.11		25	690/692 [M+H] <sup>+</sup>	6.0 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.12		48	661/663 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 min (A)
10.13		56	675/677 [M+H] <sup>+</sup>	6.5 min (A)
10.14		53	663/665 [M+H] <sup>+</sup>	6.4 min (A)
10.15		52	675/677 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 min (A)
10.16		36	746/748 [M+H] <sup>+</sup>	6.1 min (A)
10.17		38	705/707 [M+H] <sup>+</sup>	6.4 min (A)
10.18		52	732/734 [M+H] <sup>+</sup>	5.8 min (A)
10.19		40	732/734 [M+H] <sup>+</sup>	5.4 min (A)
10.20		53	697/699 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 min (A)
10.21		60	698/700 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 min (A)
10.22		53	689/691 [M+H] <sup>+</sup>	6.7 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.23		58	794/796 [M+H] <sup>+</sup>	5.7 min (A)
10.24		21	794/796 [M+H] <sup>+</sup>	6.8 min (A)
10.25		47	739/741 [M+H] <sup>+</sup>	6.6 min (A)

**Beispiel 10.26**

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Zu einer Lösung von 130 mg (0.24 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 2 mL DMF wurden 80 mg (0.25 mmol) TBTU und 87  $\mu$ L (0.5 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und diese 30 min bei RT gerührt. Anschliessend wurden 80 mg (0.31 mmol) Dimethyl-(4-piperidin-4-yl-benzyl)-amin (eingesetzt als Hydrochlorid) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die

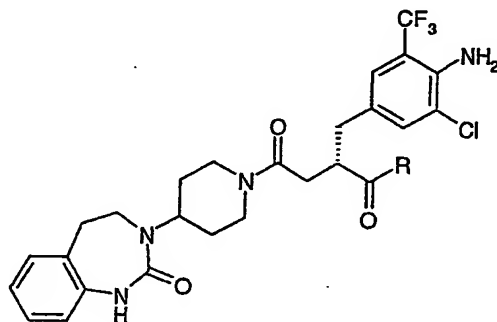
Reaktionslösung wurde über einen Spritzenfilter filtriert und direkt chromatographisch via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 80 mg (45% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 753/755$  (Cl)

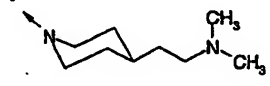
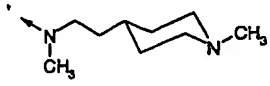

Retentionszeit (HPLC): 6.6 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 130 mg (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin (mit 1.07 eq. an Ethyldiisopropylamin bei den freien Aminen und der zusätzlich nötigen Menge an Base beim Einsatz von Aminsalzen) hergestellt:



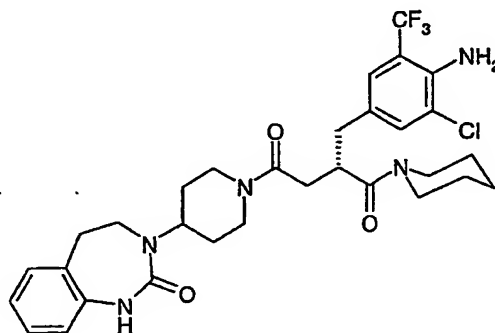
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.27		51	786/788 $[M+H]^+$	6.9 min (A)
10.28		41	781/783 $[M+H]^+$	8.1 min (A)
10.29		61	703/705 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
10.30		48	717/719 $[M+H]^+$	6.4 min (A)



10.31		31	691/693 [M+H] <sup>+</sup>	6.2 min (A)
10.32		31	691/693 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 min (A)
10.33		19	677/679 [M+H] <sup>+</sup>	6.3 min (A)

**Beispiel 10.34**

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-piperidin-1-yl-butan-1,4-dion



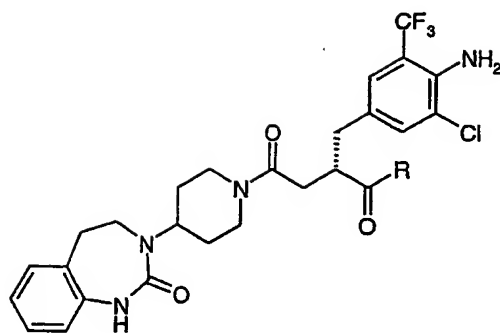
Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 2 mL DMF wurden 62 mg (0.19 mmol) TBTU und 34  $\mu$ L (0.2 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und diese 30 min bei RT gerührt. Anschliessend wurden 24  $\mu$ L (0.24 mmol) Piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch 64 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde direkt chromatographisch via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 54 mg (48% der Theorie)

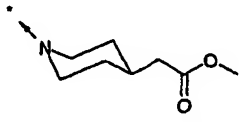


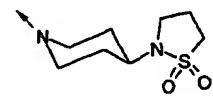
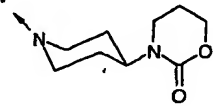

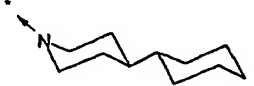
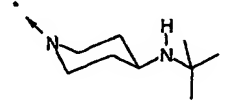

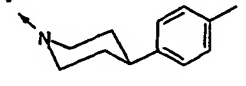
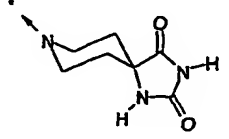
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 620/622 (CI)

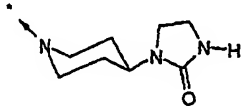
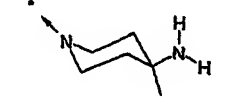
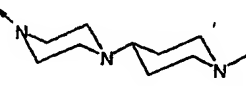
Retentionszeit (HPLC): 8.4 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 100 mg (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



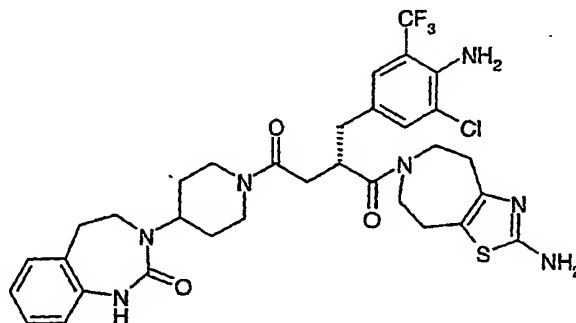
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.35		46	662/664 [M+H] <sup>+</sup>	9.6 min (A)
10.36		47	710/712 [M+H] <sup>+</sup>	9.6 min (A)
10.37		23	719/721 [M+H] <sup>+</sup>	6.4 min (A)
10.38		53	688/690 [M+H] <sup>+</sup>	9.9 min (A)
10.39		51	727/729 [M+H] <sup>+</sup>	7.7 min (A)
10.40		50	713/715 [M+H] <sup>+</sup>	7.4 min (A)
10.41		39	717/719 [M+H] <sup>+</sup>	6.6 min (A)
10.42		56	634/636 [M+H] <sup>+</sup>	8.7 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.43		48	692/694 [M+H] <sup>+</sup>	8.2 min (A)
10.44		52	636/638 [M+H] <sup>+</sup>	7.0 min (A)
10.45		58	688/690 [M+H] <sup>+</sup>	8.7 min (A)
10.46		50	739/741 [M+H] <sup>+</sup>	7.6 min (A)
10.47		41	719/721 [M+H] <sup>+</sup>	7.2 min (A)
10.48		23	678/680 [M+H] <sup>+</sup>	8.0 min (A)
10.49		24	702/704 [M+H] <sup>+</sup>	10.5 min (A)
10.50		32	691/693 [M+H] <sup>+</sup>	6.6 min (A)
10.51		44	696/698 [M+H] <sup>+</sup>	9.2 min (A)
10.52		44	710/712 [M+H] <sup>+</sup>	9.6 min (A)
10.53		43	704/706 [M+H] <sup>+</sup>	7.0 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.54		51	704/706 [M+H] <sup>+</sup>	7.0 min (A)
10.55		54	649/651 [M+H] <sup>+</sup>	6.2 min (A)
10.56		68	719/721 [M+H] <sup>+</sup>	5.4 min (A)

**Beispiel 10.57**

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahydrothiazolo[4,5-d]azepin-6-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



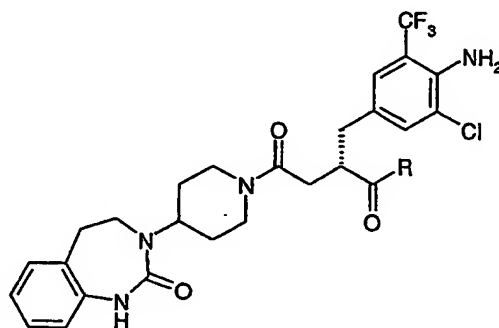
Eine Lösung von 300 mg (0.54 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 190 mg (0.59 mmol) TBTU in 0.4 mL (2.27 mmol) Ethyldiisopropylamin und 15 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 160 mg (0.64 mmol) 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-ylamin (eingesetzt als Hydrobromid) und die Reaktionslösung wurde weitere 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 10:9:1) gereinigt.

Ausbeute: 100 mg (26% der Theorie)

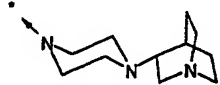
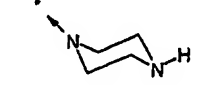
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 704/706$  (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.1 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 300 mg (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin (eingesetzt als freies Amin oder als Amin-Hydrochlorid) hergestellt:



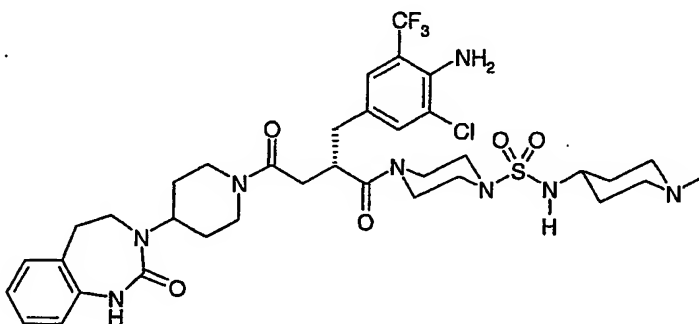
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.58		40	700/702 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
10.59		42	700/702 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
10.60		50	704/706 $[M+H]^+$	7.5 min (A)
10.61		31	714/716 $[M+H]^+$	6.5 min (A)
10.62		62	686/688 $[M+H]^+$	6.3 min (A)
10.63		62	687/689 $[M+H]^+$	7.2 min (A)

10.64		15	730/732 [M+H] <sup>+</sup>	6.0 min (A)
10.65		18	621/623 [M+H] <sup>+</sup>	6.1 min (A)

Die Verbindungen der Beispiele 10.64 und 10.65 konnten beide aus einem Reaktionsansatz isoliert werden, da das eingesetzte 3-Piperazin-1-yl-1-azabicyclo[2.2.2]octan mit Piperazin verunreinigt war.

#### Beispiel 10.66

4-[(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperazin-1-sulfonsäure (1-methyl-piperidin-4-yl)-amid



Eine Lösung von 500 mg (0.90 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 320 mg (1.00 mmol) TBTU in 0.2 mL (1.14 mmol) Ethyldiisopropylamin und 50 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 270 mg (1.03 mmol) Piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid und 5 mL DMF. Die Reaktionslösung wurde weiter über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 mL EtOAc verdünnt, mit 30 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 10:9:1)

gereinigt.

Ausbeute: 170 mg (24% der Theorie)

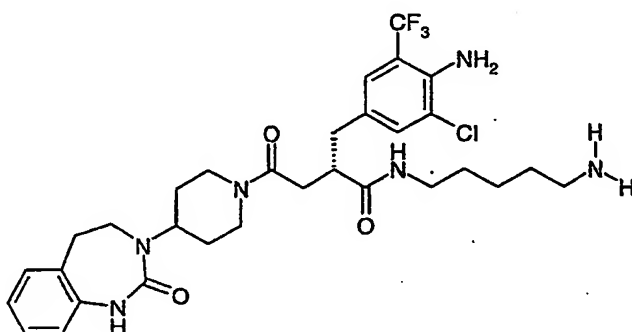
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 797/799$  (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.4 min (Methode A)

#### Beispiel 10.67

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-N-(5-amino-pentyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid

---



Zu einer Lösung von 260 mg (0.47 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 161 mg (0.50 mmol) TBTU in 0.43 mL (2.50 mmol) Ethyldiisopropylamin und 10 mL DMF wurden 61 mg (0.3 mmol) (5-Amino-pentyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 80 mL 15%  $K_2CO_3$ -Lösung, rührte 10 min nach, saugte die ausgefallene Substanz ab; diese wurde dann mit Wasser nach gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 20 mL DCM gelöst, mit 2 mL TFA versetzt und bei RT 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 15%  $K_2CO_3$ -Lösung neutralisiert, die organische Phase abgetrennt und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt via HPLC gereinigt.

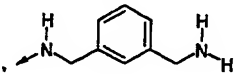
Ausbeute: 110 mg (37% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 637/639$  (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.0 min (Methode A)

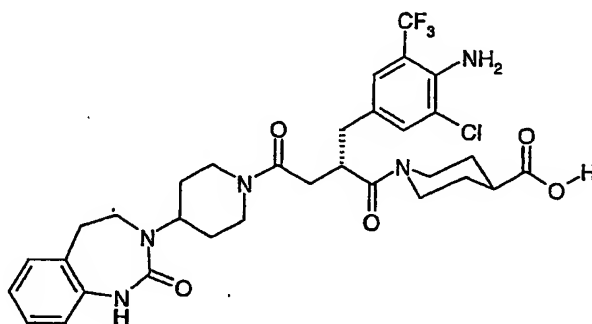
Analog wurde folgende Verbindung aus 260 mg (0.47 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-

5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 142 mg (0.6 mmol) (2-Aminomethyl-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester hergestellt:

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.68		47	671/673 [M+H] <sup>+</sup>	6.4 min (A)

#### Beispiel 10.69

1-[(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-carbonsäure



Zu einer Lösung von 15 mg (0.02 mmol) 1-[(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-carbonsäuremethylester (Beispiel 10.48) in 5 mL THF wurden 2 mg (0.05 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat, gelöst in wenig Wasser, zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.vac. abgezogen, der Rückstand in Wasser und Acetonitril aufgenommen und lyophilisiert.

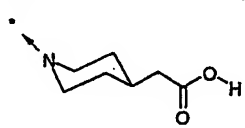
Ausbeute: 14 mg (96% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 664/666 (CI)

Retentionszeit (HPLC): 7.2 min (Methode A)

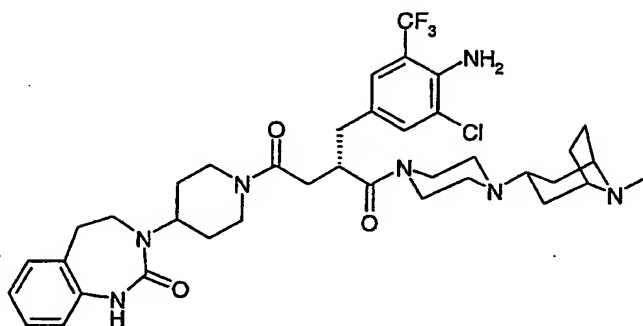


Analog wurde folgende Verbindung aus 20 mg (0.03 mmol) (1-((*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-essigsäuremethylester (Beispiel 10.43) hergestellt:

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.70		96	678/680 [M+H] <sup>+</sup>	7.3 min (A)

#### Beispiel 10.71

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Zu einer Lösung von 1.04 g (1.88 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 642 mg (2.0 mmol) TBTU und 1.64 mL (9.6 mmol) Ethyldiisopropylamin in 20 mL DMF wurden 850 mg (2.4 mmol) 8-Methyl-3-piperazin-1-yl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, 10 min bei RT nachgerührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, diese mit 50 mL Wasser nach gewaschen und an der Luft getrocknet und chromatographisch (Kieselgel, Gradient:

DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 10:85:5) gereinigt.

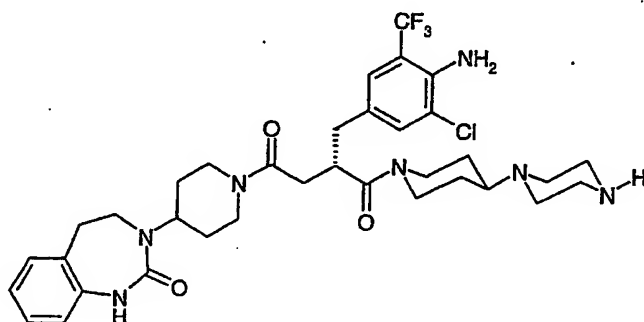
Ausbeute: 1.07 g (77% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 744/746 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.4 min (Methode A)

### Beispiel 10.72

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion



10.72a 4-(1-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester

Zu einer Lösung von 390 mg (0.71 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 10 mL DMF wurden 241 mg (0.75 mmol) TBTU, 0.62 mL (3.6 mmol) Ethyldiisopropylamin und 215 mg (0.71 mmol) 4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-carbonsäurebenzylester gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 80 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, 10 min bei RT nachgerührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, diese mit 5 mL Wasser nach gewaschen und über das Wochenende an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 580 mg (98% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 838/840 (Cl)

10.72b (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-

## piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion

Zu einer Lösung von 250 mg (0.30 mmol) 4-(1-((*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester in 30 mL MeOH wurden 100 mg Raney-Nickel gegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT und 50 psi H<sub>2</sub> gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 100 mg Raney-Nickel zugegeben und weitere 10 h bei RT gerührt. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Lösungsmittel i.vac. entfernt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 88 mg (42% der Theorie)

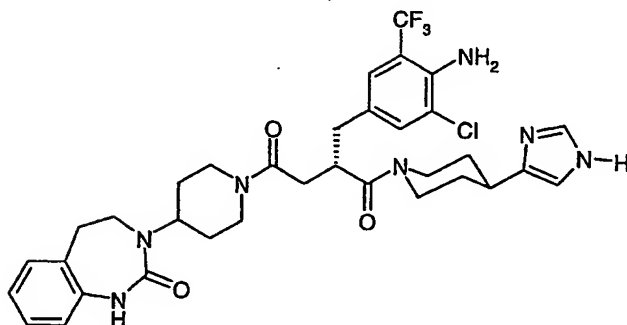
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 704/706 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.6 min (Methode A)

Beispiel 10.73

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1*H*-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



Zu einer Lösung von 650 mg (1.18 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 20 mL DMF wurden 400 mg (1.25 mmol) TBTU und 0.65 mL (3.73 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und diese 30 min bei RT gerührt. Anschliessend wurden 340 mg (1.52 mmol) 4-(1*H*-Imidazol-4-yl)-piperidin (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte mit 30 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, extrahierte zweimal mit jeweils 15 mL DCM und trocknete die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand

chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 20:75:5) gereinigt.

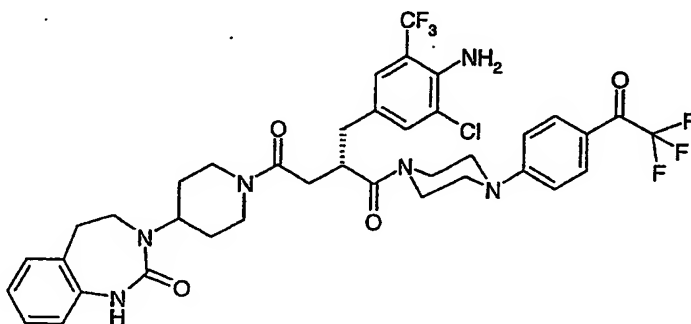
Ausbeute: 460 mg (57% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 686/688 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.35 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

#### Beispiel 10.74

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butan-1,4-dion



#### 10.74a 4-(4-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer Suspension von 10.0 g (36 mmol) 4-(4-Brom-phenyl)-piperazin (eingesetzt als Hydrochlorid) und 15 mL (108 mmol) Triethylamin in 150 mL THF wurden portionenweise Boc-Anhydrid gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde auf Wasser gegossen, der Niederschlag mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 12.0 g (98% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.6 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

#### 10.74b 4-[4-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 2.06 mL

(3.3 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan) in 40 mL trockenem THF eine Lösung von 1.02 g (3.0 mmol) 4-(4-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 20 mL THF langsam zugetropft und diese 15 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann erfolgte langsam die tropfenweise Zugabe einer Lösung von 0.43 mL (3.0 mmol) *N,N*-Diethyl-2,2,2-trifluoracetamid in 10 mL THF. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei -78°C gehalten, dann das Reaktionsgemisch auf 100 mL Wasser gegossen, zweimal mit jeweils 50 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> abgesaugt, i.vac. eingengt und chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 267 mg (25% der Theorie)  
EI: (M)<sup>+</sup> = 358  
R<sub>f</sub> = 0.37 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

10.74c 2,2,2-Trifluor-1-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-ethanon

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 267 mg (0.75 mmol) 4-[4-(2,2,2-Trifluoracetyl)-phenyl]-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 30 mL DCM wurden 2.0 mL TFA gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h nachgerührt, wobei sich dieses auf RT erwärmte. Man engte i.vac. ein; das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 259

10.74d (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluoracetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butan-1,4-dion

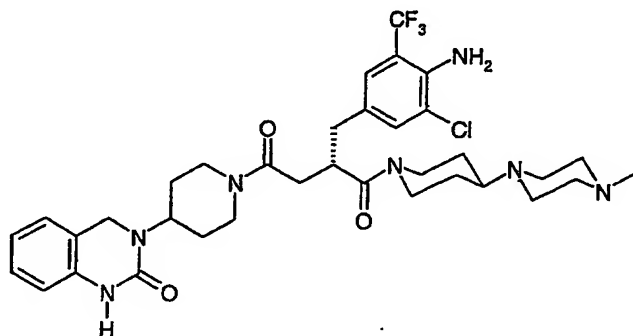
Zu einer Lösung von 234 mg (0.42 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 136 mg (0.42 mmol) TBTU, 57 mg (0.42 mmol) HOBt und 0.14 mL (1.0 mmol) Triethylamin in 20 mL THF und 2 mL DMF wurde das in 10.74c erhaltene Rohprodukt gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> abgesaugt, das Filtrat i.vac. eingengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 246 mg (73% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 793/795$  (Cl)  
 $R_f = 0.27$  (Kieselgel, EtOAc)

Beispiel 10.75

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



10.75a (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Eine Lösung von 3.0 g (8.83 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 3.05 g (9.5 mmol) TBTU, 1.28 g (9.47 mmol) HOBt in 1.7 mL (9.76 mmol) Ethyldiisopropylamin und 100 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 2.2 g (9.51 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingengt, der Rückstand in DCM aufgenommen, mit 10% Zitronensäure-Lösung und mit 15%  $K_2CO_3$ -Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Trockenmittel wurde durch Filtration über Aktivkohle entfernt; nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 4.8 g (98% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 553/555$  (Cl)  
 $R_f = 0.71$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ $NH_3$  70:15:15:2)

10.75b (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 4.8 g (8.68 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 28 mL THF wurden eine Lösung von 558 mg (13.02 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 12 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch 7 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte mit 100 mL Wasser, säuerte mit 1 M HCl an und saugte den entstandenen Niederschlag ab. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, mit 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert und die wässrige Phase erneut mit 1 M HCl angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 4.2 g (90% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 539/541 (CI)

R<sub>f</sub> = 0.09 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10.75c (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Analog zu 10.75a wurde aus 500 mg (0.93 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 180 mg (0.98 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Rohprodukt erhalten. Nach der beschriebenen Aufarbeitung wurde dieses zuerst chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:27:3) und dann noch via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 120 mg (18% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 704/706 (CI)

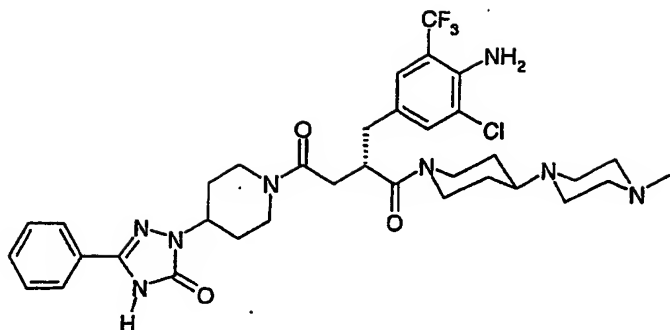
R<sub>f</sub> = 0.43 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

Retentionszeit (HPLC): 5.6 min (Methode A)

#### Beispiel 10.76

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



10.76a (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Analog zu 10.75a wurde aus 3.0 g (8.31 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 3.55 g (9.45 mmol) 5-Phenyl-2-piperidin-4-yl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.5 g (50% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 566/568$  (Cl)

$R_f =$  0.67 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10.76b (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog zu 10.75b wurde aus 2.5 g (4.42 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.5 g (50% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 552/554$  (Cl)

$R_f =$  0.14 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10.76c (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Analog zu 10.75a wurde aus 500 mg (0.91 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 180 mg (0.98 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-



piperazin das Rohprodukt erhalten. Nach der beschriebenen Aufarbeitung wurde dieses chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:27:3) gereinigt.

Ausbeute: 350 mg (54% der Theorie)

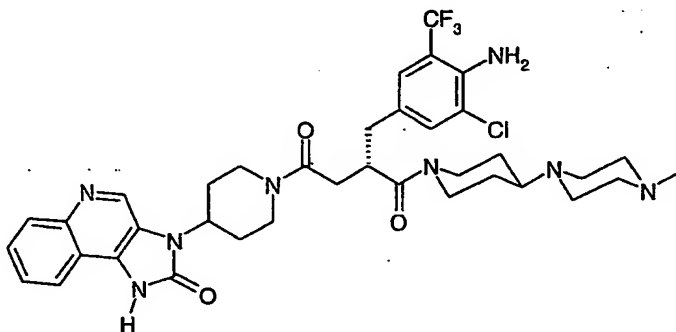
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 717/719 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.44 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

Retentionszeit (HPLC): 5.6 min (Methode A)

### Beispiel 10.77

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



10.77a (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethyl-ester

Analog zu 10.75a wurde aus 3.0 g (8.31 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 2.55 g (9.40 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-2-on das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 5.2 g (100% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 590/592 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.66 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10.77b (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-

dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog zu 10.75b wurde aus 5.2 g (8.81 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.75 g (54% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 576/578$  (Cl)

$R_f =$  0.09 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10.77c (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Analog zu 10.75a wurde aus 500 mg (0.87 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 170 mg (0.93 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Rohprodukt erhalten. Nach der beschriebenen Aufarbeitung wurde der Rückstand mit Diisopropylether versetzt und im Ultraschallbad behandelt, das Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 520 mg (81% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 741/743$  (Cl)

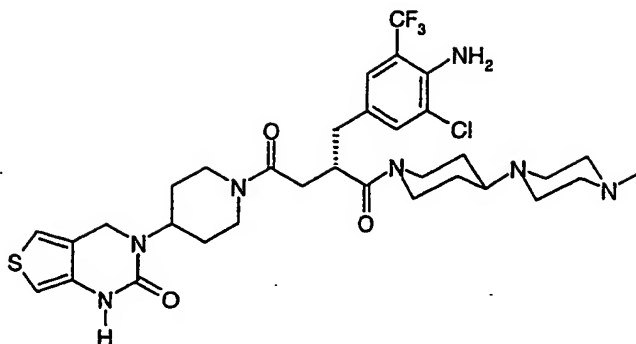
$R_f =$  0.40 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

Retentionszeit (HPLC): 4.5 min (Methode A)

### Beispiel 10.78

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



10.78a (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Analog zu 10.75a wurde aus 3.0 g (8.31 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 3.34 g (9.51 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.2 g (45% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 559/561 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.56 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10.78b (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog zu 10.75b wurde aus 2.2 g (3.94 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.10 g (51% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 545/547 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.24 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

10.78c (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Analog zu 10.75a wurde aus 500 mg (0.92 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 180 mg (0.98 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-

piperazin das Rohprodukt erhalten. Nach der beschriebenen Aufarbeitung wurde dieses chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:27:3) gereinigt.

Ausbeute: 100 mg (81% der Theorie)

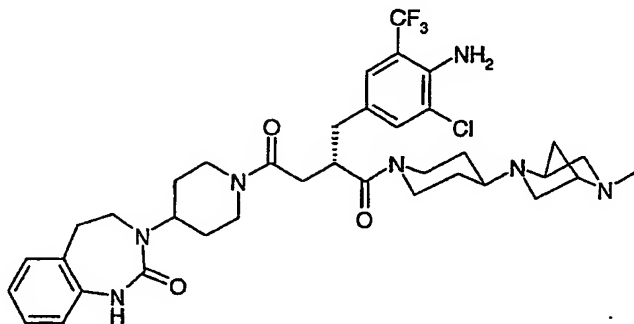
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 710/712 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.43 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

Retentionszeit (HPLC): 5.5 min (Methode A)

### Beispiel 10.79

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Hergestellt analog Beispiel 10.26 aus 100 mg (0.18 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 39.1 mg (0.2 mmol) 2-Methyl-5-piperidin-4-yl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan unter Verwendung von Triethylamin als Base.

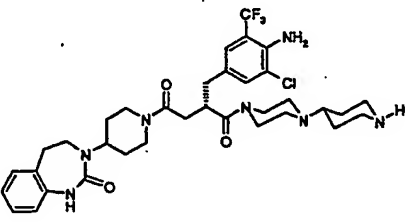
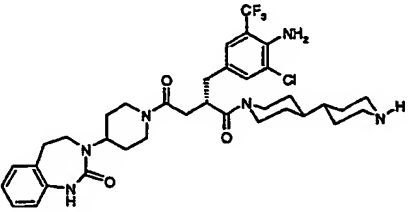
Ausbeute: 83 mg (63% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 730/732 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.6 min (Methode A)

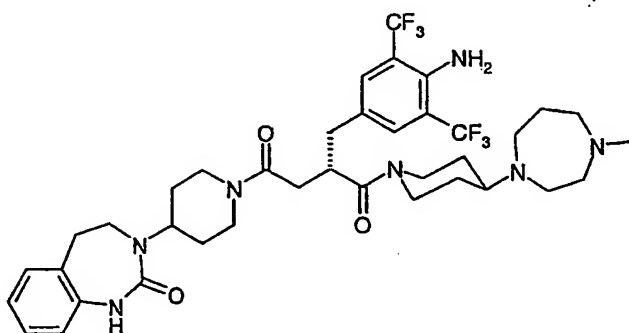
Analog den beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Beispiel	Struktur
----------	----------

10.80	
10.81	

Beispiel 11

(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



## 11a 4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd

Eine Lösung von 5 g (19.67 mmol) 4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzonitril in 30 mL Ameisensäure wurde in 10 gleichen Portionen in Druckgefäßen 20 h bei 110°C geschüttelt. Die einzelnen Portionen wurden vereinigt, filtriert, mit Ameisensäure nach gewaschen und i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.8 g (75% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 256

## 11b 2-[1-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-

## methylester

Zu einer Lösung von 4.2 g (16.33 mmol) 4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd in 80 mL THF wurden 12.79 g (32.6 mmol) 2-(Triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanyliden)-bernsteinsäure-1-methylester gegeben und das Reaktionsgemisch 120 h auf 40°C erwärmt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit Wasser und EtOAc, trennte die organische Phase ab, wusch diese mit Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 80 mL 5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit konz. HCl angesäuert, der ölige Niederschlag zweimal mit jeweils 100 mL EtOAc extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 5.9 g (97% der Theorie)

El: (M)<sup>+</sup> = 371

## 11c (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

Hergestellt analog Beispiel 9g aus 5.9 g 2-[1-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester.

Ausbeute: 5.9 g (97% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 374

## 11d (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 9h aus 4.40 g (11.79 mmol) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 2.89 g (11.78 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on.

Ausbeute: 6.75 g (95% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 601

R<sub>f</sub> = 0.13 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

## 11e (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 6.7 g (11.16 mmol) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 50 mL THF wurden bei RT eine Lösung von 0.72 g (16.75 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 30 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch

5 h bei RT gerührt. Das THF wurde i.vac. abgezogen, die wässrige Lösung auf 10°C abgekühlt und mit konz. HCl auf pH 1 eingestellt, wobei das Produkt ausfiel. Dieses wurde abgesaugt und bei 65°C getrocknet. Die getrocknete Substanz wurde mit 300 mL Diisopropylether versetzt, über Nacht ausgerührt, abgesaugt, mit Diisopropylether nach gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 5.6 g (86% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 587$

11f (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Zu einer Lösung von 400 mg (0.68 mmol) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 241 mg (0.75 mmol) TBTU und 0.25 mL (1.8 mmol) Triethylamin in 5 mL DMF wurden 197 mg (1.0 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf 150 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach MeOH/NH<sub>3</sub> 95:5) gereinigt.

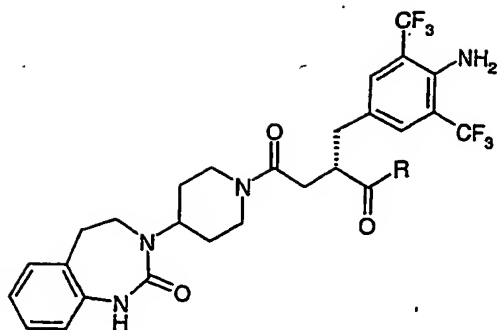
Ausbeute: 400 mg (77% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 767$

R<sub>f</sub> = 0.2 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 85:15:1.5)

Retentionszeit (HPLC): 5.6 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 400 mg (Beispiel 11.7: 387 mg) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



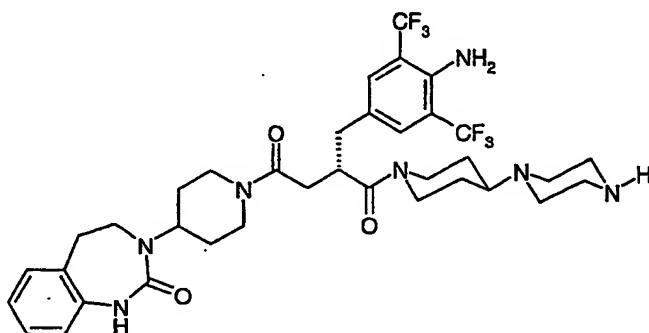
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
11.1		52	766 [M+H] <sup>+</sup>	5.7 min (A)
11.2		64	752 [M+H] <sup>+</sup>	5.6 min (A)
11.3		21	764 [M+H] <sup>+</sup>	6.2 min (A)
11.4		74	752 [M+H] <sup>+</sup>	6.0 min (A)
11.5		55	751 [M+H] <sup>+</sup>	6.8 min (A)
11.6		62	737 [M+H] <sup>+</sup>	6.7 min (A)
11.7		100	872 [M+H] <sup>+</sup>	

Beispiel 11.7 wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 11.8



(S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion



Eine Lösung von 560 mg (0.64 mmol) 4-(1-((S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (Rohprodukt aus Beispiel 11.7) in 50 mL MeOH wurde mit 200 mg 10% Pd/C versetzt und das Reaktionsgemisch bei 3 h bei RT und 3 bar H<sub>2</sub> hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, die Lösung i.vac. eingengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 10:85:5) gereinigt.

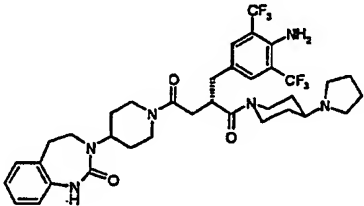
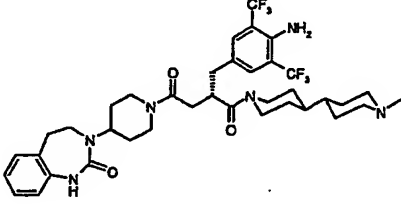
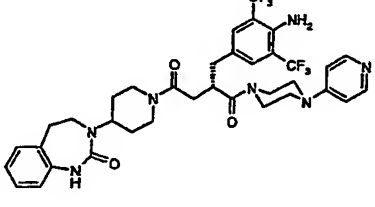
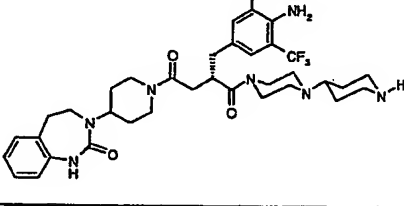
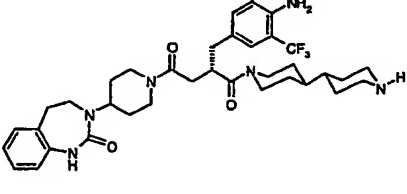
Ausbeute: 230 mg (49% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 738

R<sub>f</sub> = 0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 50:50:5)

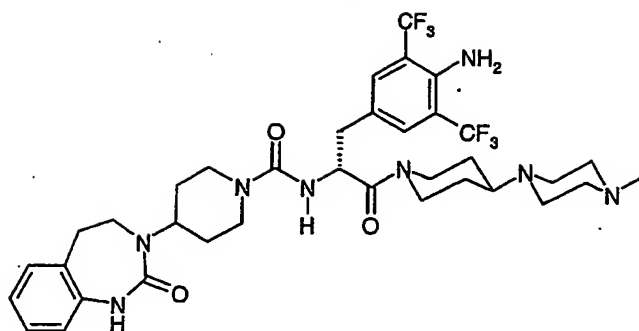
Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Beispiel	Struktur
11.9	

Beispiel	Struktur
11.10	
11.11	
11.12	
11.13	
11.14	

**Beispiel 12**

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



#### 12a (4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-methanol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 7.2 g (28.0 mmol) 4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd (Beispiel 11a) in 100 mL MeOH 1.06 g (28 mmol) NaBH<sub>4</sub> portionenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M HCl angesäuert, i.vac. eingedunstet, der Rückstand mit 150 mL Wasser und 150 mL EtOAc versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.1 g (70% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 258

R<sub>f</sub> = 0.15 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

#### 12b 4-Chlormethyl-2,6-bis-trifluormethyl-phenylamin

Zu einer Lösung von 5.1 g (19.68 mmol) (4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-methanol in 80 mL DCM wurden bei RT 4.35 mL (60 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis und eiskalte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, die organische Phase abgetrennt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5.4 g (99% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

#### 12c 2-Acetylamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-malonsäurediethyl ester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von Natriumethanolat (hergestellt durch Reaktion von 0.46 g (20.0 mmol) Natrium mit EtOH) in 50 mL

trockenem EtOH 4.34 g (20.0 mmol) 2-Acetylamino-malonsäurediethylester gegeben und das Reaktionsgemisch 15 min bei RT gerührt. Anschliessend wurde eine Lösung von 5.4 g (19.45 mmol) 4-Chlormethyl-2,6-bis-trifluormethyl-phenylamin in 100 mL 1,4-Dioxan innerhalb von 5 min zugetropft, die Reaktionslösung weitere 4 h bei RT gerührt, mit 1 L Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser nach gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 5.2 g (57% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 459$   
 $R_f =$  0.65 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

12d 2-Acetylamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-mono-ethylester

Zu einer Lösung von 5.1 g (11.13 mmol) 2-Acetylamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-malonsäurediethylester in 80 mL trockenem EtOH wurden 2.0 mL 6 M NaOH-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 150 mL Wasser auf, säuerte mit 1 M HCl an, extrahierte die wässrige Phase mit 150 mL EtOAc und trocknete die organische Phase über  $Na_2SO_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 4.3 g (90% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 431$   
 $R_f =$  0.1 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

12e 2-Acetylamino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethyl ester

Eine Lösung von 4.3 g (10.0 mmol) 2-Acetylamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-mono-ethylester in 200 mL Isopropanol und 80 mL Toluol wurden 15 h auf 100°C erhitzt. Man engt i.vac. ein und setzte den Rückstand ohne Reinigung weiter um.

Ausbeute: 3.8 g (98% der Theorie)  
 $R_f =$  0.60 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

12f (R)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester

Zu einer 37 °C warmen Lösung von 3.65 g (20.5 mmol) Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> Dihydrat in 130 mL Wasser wurde 4 mL Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) gegeben und mittels Zugabe von NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> Dihydrat ein pH-Wert von 7.5 eingestellt. Anschließend wurde bei 37 °C unter Rühren eine Lösung von 3.8 g (9.84 mmol) 2-Acetylamino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester in 40 mL Aceton zugetropft. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dabei durch Zugabe von 1 M NaOH stets in einem Bereich von pH 7.4-7.6 gehalten. Nach erfolgter Zugabe wurde 4 h bei 37 °C nachgerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit 300 mL DCM, 300 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und 200 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 7% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt (2.2 g) ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 387

R<sub>f</sub> = 0.60 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

12g (R)-2-Amino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester

Eine Lösung von 2.2 g des obigen Rohproduktes wurde in 4 M HCl 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 50 mL EtOH und 50 mL ethanolischer HCl (11.5 M) auf und rührte das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT. Man engte erneut i.vac. ein, versetzte mit 50 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, extrahierte mit 200 mL EtOAc, trennte die organische Phase ab und engte diese i.vac. ein. Das Rohprodukt (1.8 g) wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 345

R<sub>f</sub> = 0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

12h (R)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester

Zu einer auf -5°C gekühlten Lösung von 1.8 g des obigen Rohproduktes in 50 mL THF wurden 0.94 g (5.7 mmol) CDT zugegeben und das Reaktionsgemisch 45 min bei dieser Temperatur und nach Entfernen des Eisbades weitere 30 min nachgerührt. Dann erfolgte die Zugabe einer Lösung von 1.28 g (5.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on in 50 mL DMF. Die Reaktionslösung wurde

2 h auf 80°C erhitzt, nach dem Abkühlen i.vac. eingengt, der Rückstand mit 150 mL EtOAc und 150 mL 10% Zitronensäure-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit 150 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt (3.7 g) ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 616

R<sub>f</sub> = 0.25 (Kieselgel, EtOAc)

12i (R)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

Zu einer Lösung von 3.7 g des obigen Rohproduktes in 50 mL THF wurde eine Lösung von 0.4 g (9.5 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 50 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Man zog i.vac. das THF ab, versetzte mit 100 mL Wasser und säuerte mit 1 M HCl an. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 50 mL Wasser gewaschen und bei 60°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 2.6 g (90% der Theorie bezogen auf 12f)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 586

Retentionszeit (HPLC): 7.1 min (Methode A)

12k 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

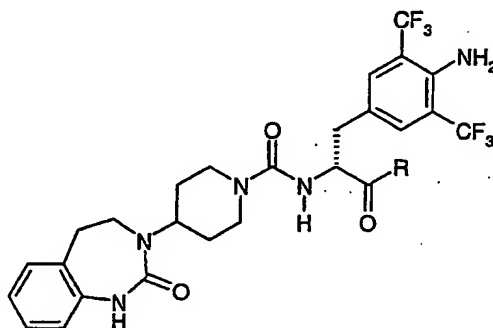
Zu einer Lösung von 500 mg (0.85 mmol) (R)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure, 289 mg (0.9 mmol) TBTU und 0.28 mL (2.0 mmol) Triethylamin in 50 mL THF wurden 155 mg (0.85 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Man engte i. vac. ein, nahm den Rückstand in 100 mL EtOAc und 100 mL 10% Zitronensäure-Lösung auf, separierte die organische Phase und zog das Lösungsmittel i.vac. ab. Anschliessend wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 10:85:5) gereinigt.

Ausbeute: 570 mg (89% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 753

$R_f =$ 0.5 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 85:15:1.5)

Analog wurden folgende Verbindungen aus (*R*)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



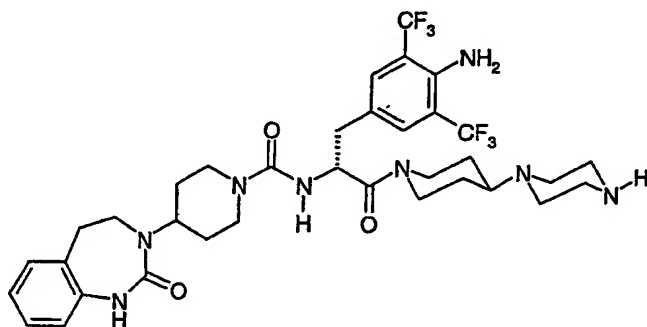
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	$R_f$ -Wert auf Kieselgel (Fließmittel)
12.1		89	753 [M+H] <sup>+</sup>	0.4 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 85:15:1.5)
12.2		64	738 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 85:15:1.5)
12.3		80	873 [M+H] <sup>+</sup>	

Beispiel 12.3 wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

#### Beispiel 12.4

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-

amid



Hergestellt analog Beispiel 11.8 aus 450 mg (0.52 mmol) 4-[1-((*R*)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (Rohprodukt aus Beispiel 12.3).

Ausbeute: 200 mg (53% der Theorie)

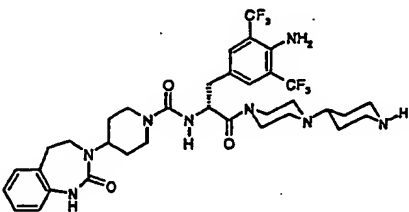
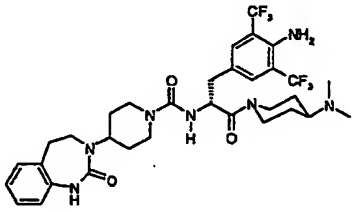
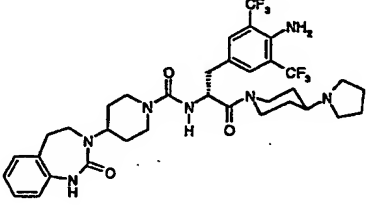
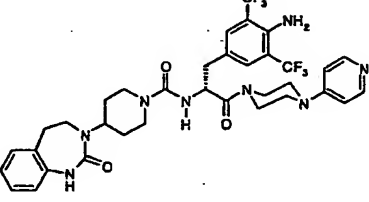
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 739$

$R_f =$  0.3 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 50:50:5)

Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

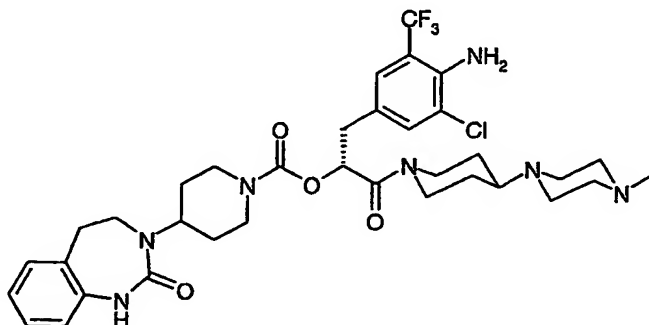
Beispiel	Struktur
12.5	
12.6	



Beispiel	Struktur
12.7	
12.8	
12.9	
12.10	

**Beispiel 13**

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



13a (S)-3-[(R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -60°C gekühlten Lösung von 5.1 mL (5.1 mmol, 1 M in THF) Natrium-bis-trimethylsilylamid in 4 mL THF eine auf -60°C gekühlte Lösung von 1.33 g (4.1 mmol) (S)-4-Benzyl-3-(2-benzyloxy-acetyl)-oxazolidin-2-on in 15 mL THF innerhalb von 10 min zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann wurde auf -70°C gekühlt und eine Lösung von 2.0 g (8.2 mmol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin (Beispiel 2a) in 15 mL THF langsam zugetropft. Man hielt die Reaktionslösung 1 h bei -70°C und liess dann innerhalb von 2 h auf RT erwärmen. Man versetzte mit 50 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, extrahierte mit 50 mL EtOAc, trennte die organische Phase ab, extrahierte die wässrige Phase nochmals mit 50 mL EtOAc, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 100 mL gesättigter NaCl- und 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung und trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.1 g (96% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 533/535

R<sub>f</sub> = 0.15 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

13b (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionsäure

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.1 g (3.94 mmol) (S)-3-[(R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on in 50 mL THF wurden eine Lösung von 0.34 g (8.0 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat und 1.38 mL (16 mmol, 35% in Wasser) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in 25 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei 0°C gerührt. Man versetzte mit 5 mL gesättigter Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung und 5 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, rührte 30 min nach und entfernte dann i.vac. das THF. Der wässrige Rückstand wurde zweimal mit jeweils 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

13c (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-1-[4-(4-methyl-

## piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on

Zu einer Lösung von 1.5 g (4.01 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionsäure in 50 mL THF wurden 1.35 g (4.20 mmol) TBTU, 0.70 mL (5.0 mmol) Triethylamin und 0.75 g (4.01 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 200 mL EtOAc und 200 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und mit 100 mL 5% Zitronensäurelösung extrahiert. Der Zitronensäureextrakt wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch gestellt und zweimal mit jeweils 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden i.vac. eingeeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.75 g (81% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 539/541 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

13d (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on

Zu einer Suspension von 450 mg (0.84 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on und 380 mg (2.5 mmol) NaI in 30 mL Acetonitril wurden 0.32 mL (2.5 mmol) Chlor-trimethyl-silan zugegeben und das Reaktionsgemisch 7 h bei 80°C gerührt. Man versetzte mit 30 mL EtOH und 20 mL Isopropanol, rührte 30 min bei RT, fügte 15 mL NH<sub>3</sub>-Lösung zu und rührte weitere 30 min. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 100 mL 15% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, extrahierte mit 100 mL EtOAc, trennte die organische Phase ab, wusch diese mit 3% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung und trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 300 mg (80% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC): 3.7 min (Methode A)

## 13e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl chlorid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.5 g (10.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on und 2.6 mL (14.9 mmol) Ethyldiisopropylamin in 75 mL DCM wurden 6 g (12.1 mmol) Phosgen (20 Gewichtsprozent in Toluol)

zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Man liess auf RT erwärmen, engte i.vac. auf ca. 50 mL ein und filtrierte über Kieselgel ab, wusch dieses mit 200 mL DCM/EtOAc (1:1) und engte die vereinigten Filtrate erneut i.vac. ein. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrührt, abgesaugt und i.vac. getrocknet.

Ausbeute: 2.42 g (77% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.43 (Kieselgel, DCM/EtOAc 1:1)

13f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 300 mg (0.67 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on in 30 mL THF 31 mg (0.7 mmol) NaH (55% in Mineralöl) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden portionenweise 246 mg (0.8 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid zugegeben und die Reaktionslösung nach Entfernen des Kältebades 3 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 4 mL Acetonitril und reinigte mittels HPLC-MS.

Ausbeute: 88 mg (15% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 720/722 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.0 min (Methode A)

Analog Beispiel 13c, 13d und 13f können folgende Verbindungen aus (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionsäure und den jeweiligen Aminen hergestellt werden:

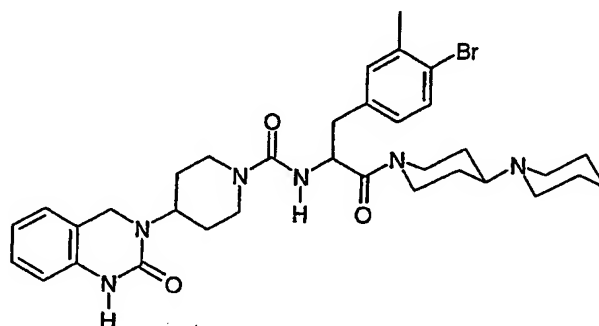
Beispiel	Struktur
13.1	

Beispiel	Struktur
13.2	
13.3	
13.4	
13.5	
13.6	
13.7	
13.8	

Beispiel	Struktur
13.9	

Beispiel 14

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



**14a 2-Amino-3-(4-brom-3-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid**

Die Mischung aus 31.4 g (115 mmol) N-(Diphenylmethylen)-glycinethylester, 28.5 g (108 mmol) (4-Brom-3-methylphenyl)-methylbromid, 3.55 g (11.0 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 116 g (550 mmol)  $K_2CO_3$  und 400 mL Acetonitril wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert, die Mutterlauge im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 500 mL *tert*-Butylmethylether aufgenommen und nach Zugabe von 200 mL 10% HCl über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit je 50 mL *tert*-Butylmethylether gewaschen, dann unter äußerer Kühlung mit Eis mit 10%  $Na_2CO_3$ -Lösung neutralisiert und mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch zweimal mit je 50 mL Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, über Aktivkohle filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der verbliebene ölige Rückstand wurde in 50 mL wasserfreiem EtOH gelöst, mit etherischer HCl-Lösung versetzt und dann mit *tert*-Butylmethylether auf ein

Gesamtvolumen von 500 mL verdünnt. Nach 20 minütigem Rühren fiel ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus, der abgenutscht und an der Luft getrocknet wurde.

Ausbeute: 17.6 g (47% der Theorie)

$R_f =$  0.45 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

**14b** 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester

Zu einer eisgekühlten Suspension von 6.45 g (20.0 mmol) 2-Amino-3-(4-brom-3-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid in 50 mL DMF gab man 3.28 g (20.0 mmol) CDT und 2.77 mL (20.0 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 0 °C und 1 Stunde bei RT gerührt, dann mit der Suspension von 4.63 g (20.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on in 50 mL DMF versetzt. Das Gemisch wurde 1.5 h auf 80 °C erhitzt und dann in 500 mL Wasser eingerührt. Der nach einiger Zeit fest gewordene Niederschlag wurde mit Hilfe eines Ultra-Turrax-Rührers zerkleinert, gründlich mit Wasser gewaschen, abgenutscht und im Umlufttrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 11.9 g (97% der Theorie; enthält 1.0 eq. DMF)

$R_f =$  0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

**14c** 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

Zu der Lösung von 10.9 g (20 mmol) 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester in 60 mL EtOH wurden 60 mL 1 M NaOH gegeben und die Mischung anschließend 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 mL Wasser verdünnt und mit 20% Zitronensäure-Lösung sauer gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 9.6 g (93% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 513/515 (Br)

$R_f =$  0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

**14d** 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

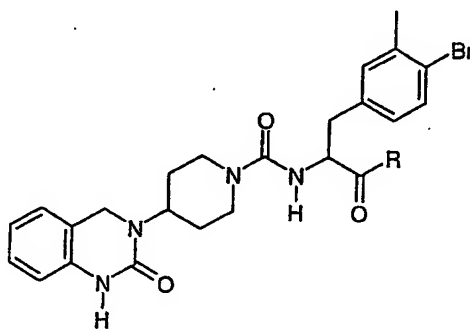
Analog Beispiel 2f wurden aus 515 mg (1.00 mmol) 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 177 mg (1.00 mmol) [1,4']Bipiperidinyl das Produkt erhalten.

Ausbeute: 320 mg (48% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 665/667$  (Br)

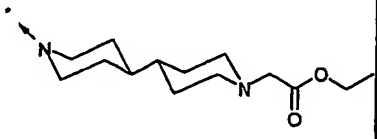

$R_f = 0.33$  (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



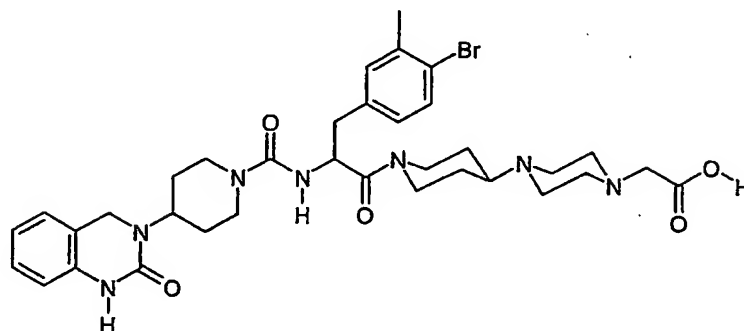
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen- spektrum	$R_f$ (Kieselgel)
14.1		52	679/681 $[M+H]^+$	0.28 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
14.2		50		0.24 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
14.3		25	680/682 $[M+H]^+$	0.19 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
14.4		25	774/776 $[M+Na]^+$	0.45 (DCM/MeOH 9:1)



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R <sub>f</sub> (Kieselgel)
14.5		40	751/753 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (DCM/MeOH 9:1)
14.6		28	774/776 [M+Na] <sup>+</sup>	0.39 (DCM/MeOH 9:1)

**Beispiel 15**

{4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure

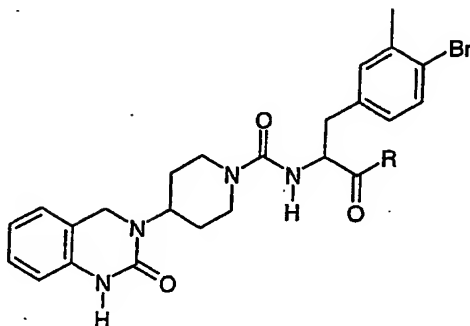


Zu einer Lösung von 80 mg (0.11 mmol) {4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester (Beispiel 14.4) in 4 mL THF wurden 1.0 mL (1.00 mmol) 1 M NaOH gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Zu dem Rückstand wird 1 mL 1 M HCl gegeben und erneut zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in EtOH aufgenommen und nach Filtration wurde die Mutterlauge i.vac. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben und nach Filtration an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 80 mg (100% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

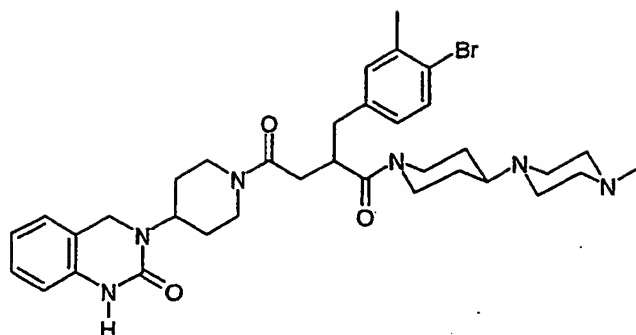
Analog wurden folgende Verbindungen aus den jeweiligen Ethylestern (Beispiele 14.5 und 14.6) hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R <sub>f</sub> (Kieselgel) oder Retentionszeit HPLC
15.1		59	745/747 [M+Na] <sup>+</sup>	0.12 (DCM/MeOH 9:1)
15.2		81	722/724 [M-H] <sup>-</sup>	5.5 min (A)

#### Beispiel 16

2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



**16a 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester**

Analog Beispiel 2b wurde aus 11.4 g (41.7 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester und 11.0 g (41.7 mmol) 1-Brom-4-brommethyl-2-methylbenzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 21.3 g (100% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.64 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

**16b 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester**

Analog Beispiel 2c wurde aus 21.3 g (41.7 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 7.8 g (47% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.26 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

**16c 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester**

Analog Beispiel 2d wurde aus 7.80 g (19.4 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester und 4.50 g (19.4 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 8.30 g (70% der Theorie)

El-MS: (M)<sup>+</sup> = 613/615 (Br)

R<sub>f</sub> = 0.80 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

**16d 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure**

Analog Beispiel 2e wurde aus 8.30 g (13.5 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-{2-

oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäure-diethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 5.10 g (74% der Theorie)

El-MS:  $(M)^+ = 513/515$  (Br)

5  $R_f = 0.20$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

16e 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

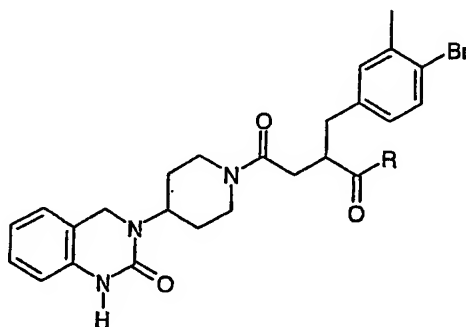
Analog Beispiel 2f wurde aus 0.51 g (1.00 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.18 g (1.00 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 250 mg (37% der Theorie)


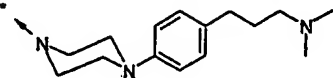
El-MS:  $(M)^+ = 678/680$  (Br)

$R_f = 0.50$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

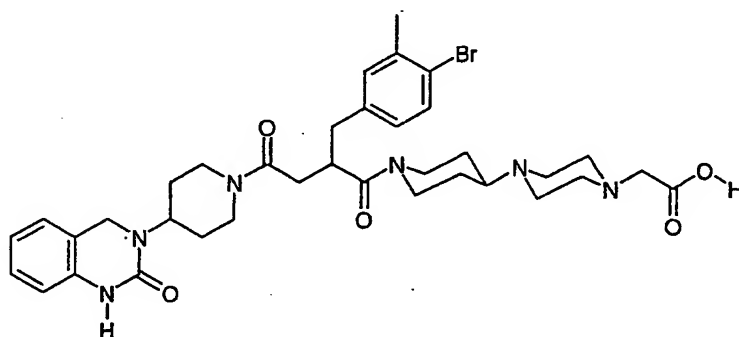


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	$R_f$ (Kieselgel)
16.1		44	677/679 $[M]^+$	0.50 (DCM/Cyc/MeOH/NH <sub>3</sub> 70:15:15:2)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R <sub>f</sub> (Kieselgel)
16.2		46	663/665 [M] <sup>+</sup>	0.52 (DCM/Cyc/MeOH/NH <sub>3</sub> 70:15:15:2)
16.3		27	742/744 [M] <sup>+</sup>	0.56 (DCM/Cyc/MeOH/NH <sub>3</sub> 70:15:15:2)

Beispiel 16.4

[4-(1-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure



Diese Synthese wurde vom Synthese-Roboter Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz) durchgeführt.

Ansatz:

- AGV 1: 102 mg (0.20 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 3 mL THF;
- AGV 2: 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-essigsäureethyl-ester in 2 mL THF;
- AGV 3: 64 mg (0.20 mmol) TBTU in 2 mL DMF;
- AGV 4: 0.14 mL (1.00 mmol) Triethylamin;
- AGV 5: 1.00 mL 4 M NaOH;
- AGV 6: 1.00 mL 4 M HCl;

AGV 7: 6 mL THF.

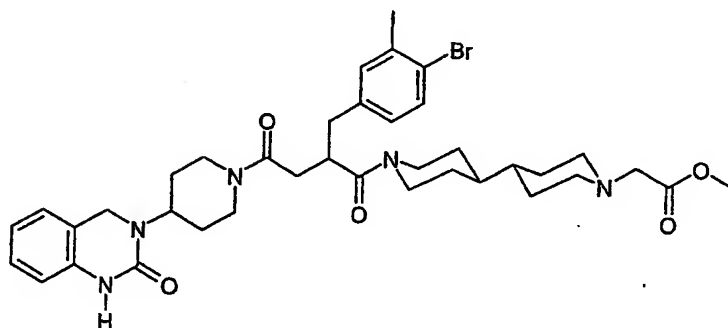
Die AGV's 1 bis 4 wurden entsprechend positioniert, dann vom Roboter zusammenpipettiert und 8 h bei RT geschüttelt. Die Reaktionsgemische wurden eingedampft, mit je 7 mL EtOAc versetzt, die entstandenen Lösungen jeweils mit 10 mL 10%  $K_2CO_3$ -Lösung und mit 6 mL Wasser gewaschen und abermals vom Lösungsmittel befreit. Die Rückstände wurden jeweils in AGV 7 gelöst und nach Zugabe von AGV 5 bei RT 6 h gerührt. Die Reaktionsgemische wurden jeweils durch Zugabe von AGV 6 neutralisiert, danach eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in je 1.9 mL DMF gelöst und auf eine Mikrotiterplatte gegeben. Die Probe wurden mittels HPLC-MS-Anlage (Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems for HPLC and LC/MS) getrennt, das Produkt massengesteuert gesammelt. Das Endprodukt wurde gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4 mg (3 % der Theorie).

ESI-MS:  $(M-H)^- = 721/723$  (Br)  
 $(M+H)^+ = 723/725$  (Br)

#### Beispiel 16.5

(1'-(2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester



Diese Synthese wurde vom Synthese-Roboter Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz) durchgeführt.

Ansatz:

AGV 1: 206 mg (0.40 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-

- dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 3 mL THF;  
 AGV 2: 102 mg (0.40 mmol) [4,4']Bipiperidiny-1-yl-essigsäureethylester in 4 mL THF;  
 AGV 3: 128 mg (0.40 mmol) TBTU in 4 mL DMF;  
 AGV 4: 0.14 mL (1.00 mmol) Triethylamin;

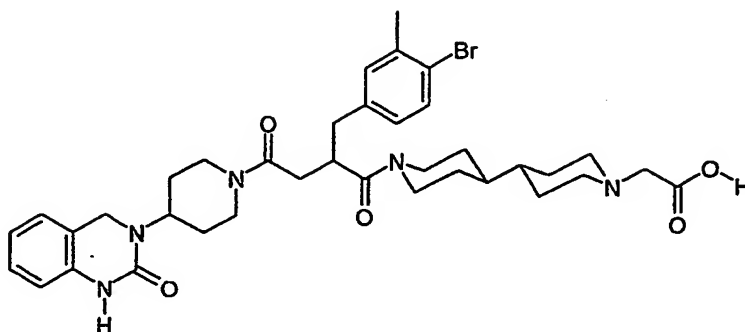
Die AGV's 1 bis 4 wurden entsprechend positioniert, dann vom Roboter zusammenpipettiert und 8 h bei RT geschüttelt. Die Reaktionsgemische wurden eingedampft, mit je 7 mL EtOAc und 6 mL 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, kräftig geschüttelt, die Wasserphase abgenommen und verworfen. Die organische Phase wurde eingedampft und in 6 mL MeOH gelöst. Ein Drittel dieser Lösung wurde entnommen auf eine Mikrotiterplatte gegeben. Die Probe wurden mittels HPLC-MS-Anlage (Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems for HPLC and LC/MS) getrennt, das Produkt massengesteuert gesammelt. Das Endprodukt wurde gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9 mg (9 % der Theorie).  
 EI-MS: (M)<sup>+</sup> = 735/737 (Br)  
 R<sub>f</sub> = 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Die restlichen 2/3 der MeOH-Lösung wurden eingedampft und das Rohprodukt (195 mg) in Beispiel 16.6 weiter umgesetzt.

#### Beispiel 16.6

(1'-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidin-1-yl)-essigsäure



Diese Synthese wurde vom Synthese-Roboter Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz) durchgeführt.

Ansatz:

AGV 1: 195 mg (0.26 mmol) (1'-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester;

AGV 2: 5 mL MeOH

AGV 3: 1.00 mL 4 M NaOH;

AGV 4: 1.00 mL 4 M HCl;

AGV 1 wurde in AGV 2 gelöst und anschließend wurde AGV 3 zugegeben. Der Ansatz wurde 5 h bei 20°C geschüttelt und anschließend mit AGV 4 neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und in 2 mL DMF gelöst. Die Probe wurden mittels HPLC-MS-Anlage (Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems for HPLC and LC/MS) getrennt, das Produkt massengesteuert gesammelt. Das Endprodukt wurde gefriergetrocknet.

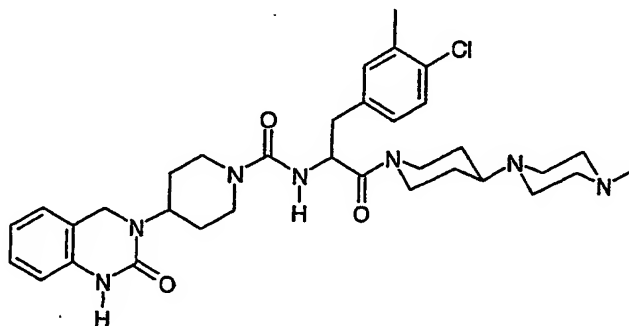
Ausbeute: 22 mg (11 % der Theorie).

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 722/724$  (Br)

$R_f =$  0.22 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

### Beispiel 17

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid





17a 2-Amino-3-(4-chlor-3-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid  
Analog Beispiel 14a wurde aus 31.4 g (115 mmol) *N*-(Diphenylmethylen)-glycinethylester und 25.2 g (115 mmol) 4-Brommethyl-1-chlor-2-methyl-benzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 20.4 g (64% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 241/243$  (Cl)  
 $R_f = 0.35$  (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

17b 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester

Analog Beispiel 14b wurde aus 5.56 g (20.0 mmol) 2-Amino-3-(4-chlor-3-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid und 4.63 g (20.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt erhalten.

Ausbeute: 9.50 g (95% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M-H)^- = 497/499$  (Cl)

17c 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

Analog Beispiel 14c wurde aus 9.50 g (19.0 mmol) 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester das Produkt erhalten.

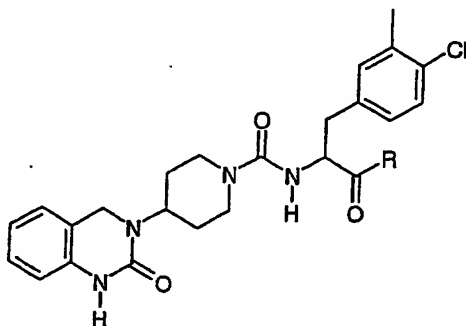
Ausbeute: 8.90 g (99 % der Theorie)  
ESI-MS:  $(M-H)^- = 469/471$  (Cl)  
 $R_f = 0.10$  (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

17d 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

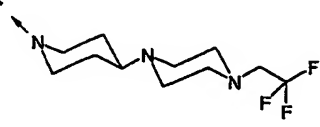
Analog Beispiel 2f wurde aus 706 mg (1.50 mmol) 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 275 g (1.50 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 250 mg (26% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 636/638$  (Cl)  
 $R_f = 0.17$  (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

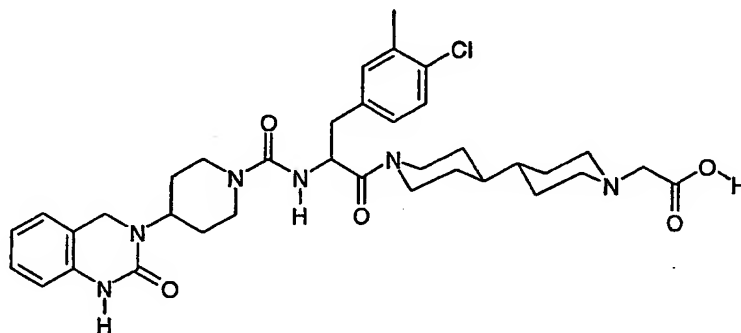


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R <sub>f</sub> (Kieselgel)
17.1		54	621/623 [M+H] <sup>+</sup>	0.33 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
17.2		35	636/638 [M+H] <sup>+</sup>	0.18 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
17.3		27	635/637 [M+H] <sup>+</sup>	0.26 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
17.4		24	707/709 [M+Na] <sup>+</sup>	0.49 (DCM/MeOH 9:1)
17.5		37	736/738 [M+Na] <sup>+</sup>	0.39 (DCM/MeOH 9:1)
17.6		37	703/705 [M+Na] <sup>+</sup>	0.36 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R <sub>f</sub> (Kieselgel)
				9:1:0.1)
17.7		49	704/706 [M+Na] <sup>+</sup>	0.40 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)

Beispiel 18

[1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure



Analog Beispiel 15 wurde aus 220 mg (0.28 mmol) [1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester das Produkt hergestellt.

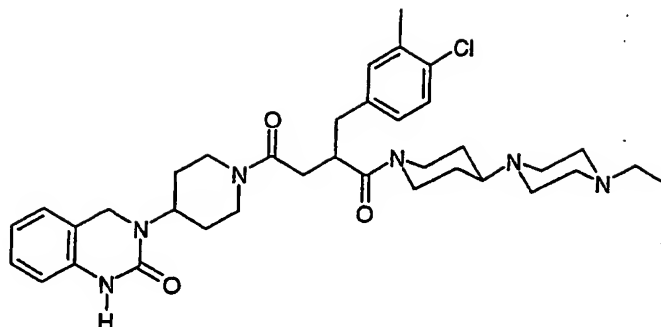
Ausbeute: 190 mg (99 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 679/681 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 19

2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



**19a 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester**

Analog Beispiel 2b wurde aus 19.5 g (71.0 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester und 15.5 g (71.0 mmol) 4-Brommethyl-1-chlor-2-methylbenzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 25.7 g (88% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.74 (Kieselgel, DCM)

**19b 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester**

Analog Beispiel 2c wurde aus 21.3 g (41.7 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 22.2 g (100% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.18 (Kieselgel, DCM)

**19c 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester**

Analog Beispiel 2d wurde aus 8.00 g (22.4 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester und 5.18 g (22.4 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 9.20 g (72% der Theorie)

EI-MS: (M)<sup>+</sup> = 569/570 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.64 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

**19d 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure**

Analog Beispiel 2e wurde aus 9.20 g (16.2 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-{2-

oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäure-diethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 7.20 g (95% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 468/470$  (Cl)

19e 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

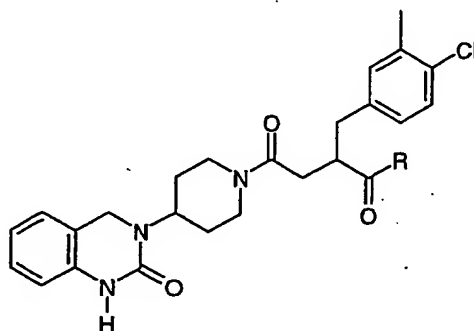
Analog Beispiel 2f wurde aus 470 mg (1.00 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 593 mg (1.10 mmol) 1-Ethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin Tris-Trifluoracetat das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 280 mg (43% der Theorie)



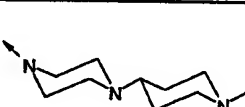
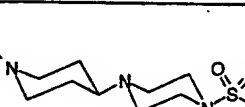
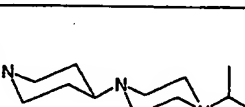
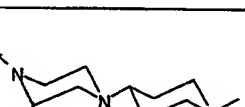
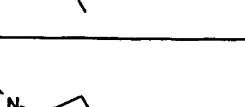
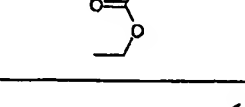
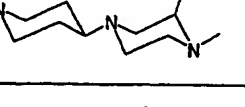
EI-MS:  $(M)^+ = 648/650$  (Cl)


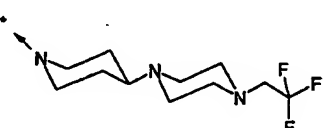
R<sub>f</sub> = 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



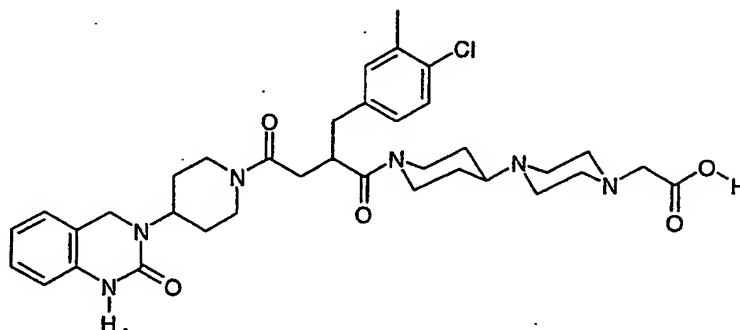
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R <sub>f</sub> (Kieselgel)
19.1		48	634/636 [M] <sup>+</sup>	0.49 (DCM/Cyc/MeOH/NH <sub>3</sub> 70:15:15:2)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen- spektrum	R <sub>f</sub> (Kieselgel)
19.2		32	620/622 [M+H] <sup>+</sup>	0.54 (DCM/Cyc/MeOH/NH <sub>3</sub> 70:15:15:2)
19.3		44	635/637 [M+H] <sup>+</sup>	0.50 (DCM/Cyc/MeOH/NH <sub>3</sub> 70:15:15:2)
19.4		39	635/637 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (DCM/Cyc/MeOH/NH <sub>3</sub> 70:15:15:2)
19.5		57	698/700 [M] <sup>+</sup>	0.54 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
19.6		50	662/664 [M] <sup>+</sup>	0.48 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
19.7		1	707/709 [M+H] <sup>+</sup>	0.76 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 8:2:0.2)
19.8		30	707/709 [M+H] <sup>+</sup>	0.77 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 8:2:0.2)
19.9		11	707/709 [M+H] <sup>+</sup>	0.56 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 8:2:0.2)
19.10		8	707/709 [M+H] <sup>+</sup>	0.56 (EtOAc/MeOH/NH <sub>3</sub> 8:2:0.2)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R <sub>f</sub> (Kieselgel)
19.11		30	702/704 [M+H] <sup>+</sup>	0.36 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
19.12		41	703/705 [M+H] <sup>+</sup>	0.72 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 8:2:0.1)

**Beispiel 19.13**

[4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure



Analog Beispiel 16.4 wurde aus 94 mg (0.20 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

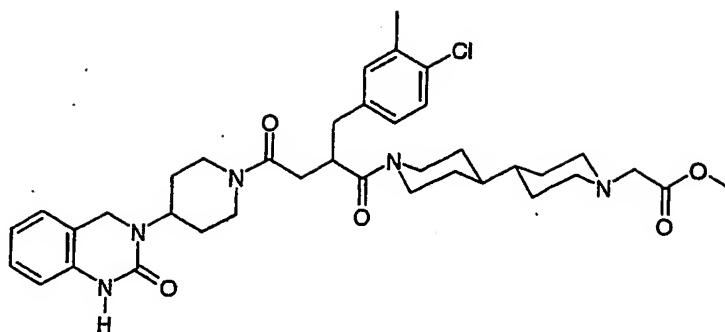
Ausbeute: 27 mg (19 % d. Theorie)

El-MS: (M)<sup>+</sup> = 679/681 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

**Beispiel 19.14**

(1'-(2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester



Analog Beispiel 16.5 wurde aus 188 mg (0.40 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 102 mg (0.40 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

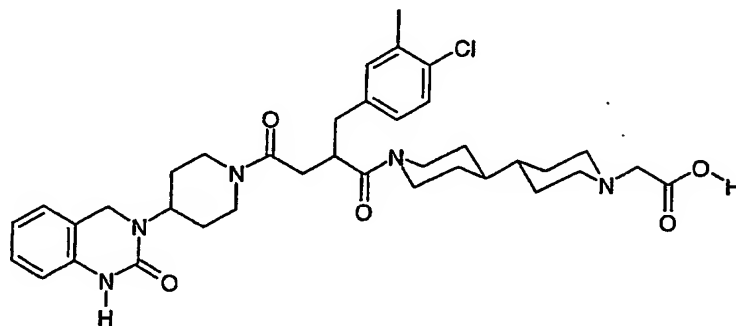
Ausbeute: 27 mg (30 % der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 692/694$  (Cl)

$R_f = 0.36$  (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

#### Beispiel 19.15

(1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure



Analog Beispiel 16.6 wurde aus 184 mg (0.26 mmol) (1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester das Produkt erhalten.

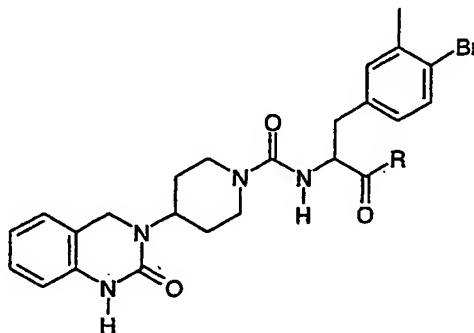
Ausbeute: 30 mg (16 % der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 678/680$  (Cl)



$R_f =$  0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

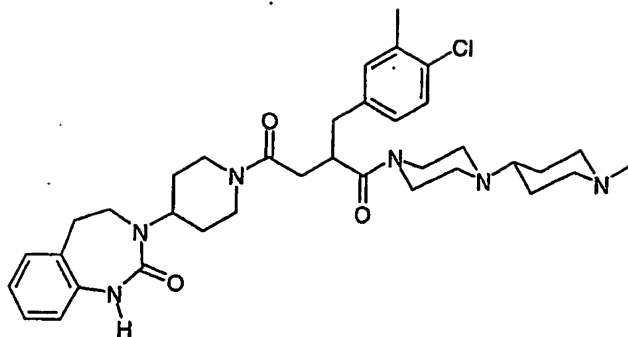
Analog Beispiel 15 wurden folgende Verbindungen aus den jeweiligen Ethylestern (Beispiele 19.7 bis 19.9) hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen- spektrum	$R_f$ (Kieselgel)
19.16		18	679/681 [M+H] <sup>+</sup>	0.05 (EtOAc/MeOH/NH <sub>3</sub> 6:4:0.4)
19.17		50	679/681 [M+H] <sup>+</sup>	0.21 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 8:2:0.2)
19.18		48	679/681 [M+H] <sup>+</sup>	0.14 (EtOAc/MeOH/NH <sub>3</sub> 6:4:0.4)

#### Beispiel 20

2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



20a 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester

Analog Beispiel 2d wurde aus 1.43 g (4.00 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester und 981 mg (4.00 mmol) 3-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 2.10 g (90% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.69 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

20b 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog Beispiel 2e wurde aus 2.10 g (3.60 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester das Produkt hergestellt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.20 g (69 % der Theorie)

20c 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Analog Beispiel 2f wurde aus 800 mg (1.65 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 302 mg (1.65 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 400 mg (37% der Theorie)

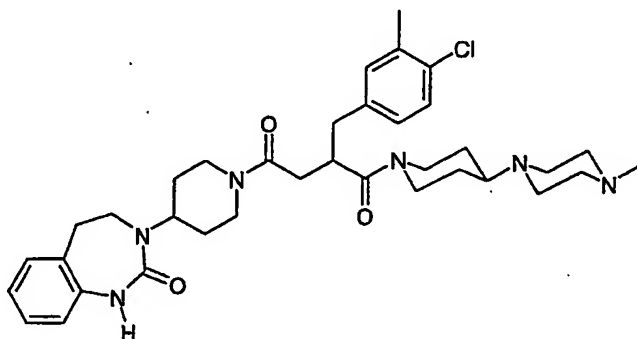
EI-MS: (M)<sup>+</sup> = 648/650 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.50 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

Beispiel 20.1

2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



Analog Beispiel 2f wurde aus 400 mg (0.83 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 152 mg (0.83 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 200 mg (37% der Theorie)

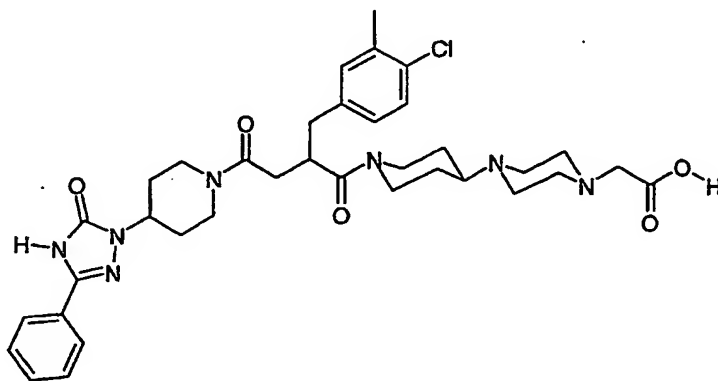
EI-MS:  $(M)^+ = 648/650$  (Cl)

$R_f = 0.51$  (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

Beispiel 21

[4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phényl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl}-piperazin-1-yl)-essigsäure

---



21a 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester

Analog Beispiel 2d wurde aus 5.00 g (14.0 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester und 3.42 g (14.0 mmol) 5-Phenyl-2-piperidin-4-yl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 5.50 g (67 % der Theorie)

$R_f$  = 0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

21b 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog Beispiel 2e wurde aus 5.50 g (9.43 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 2.80 g (62 % der Theorie)

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 481/483 (Cl)

21c [4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure

Analog Beispiel 16.4 wurde aus 96 mg (0.20 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 3 mg (2 % der Theorie)

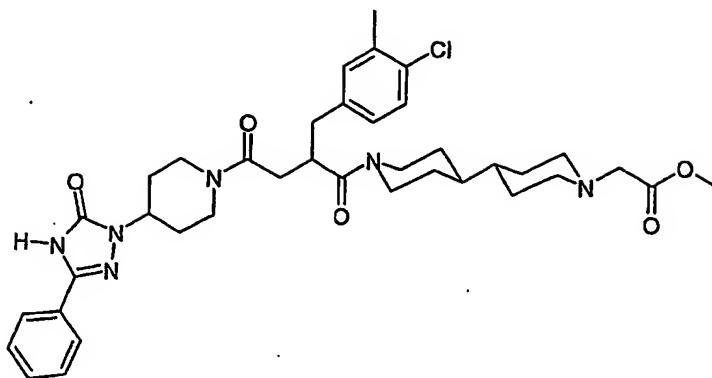
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 692/694 (Cl)

### Beispiel 21.1

(1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

---

216



Analog Beispiel 16.5 wurde aus 193 mg (0.40 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 102 mg (0.40 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 14 mg (15 % der Theorie)

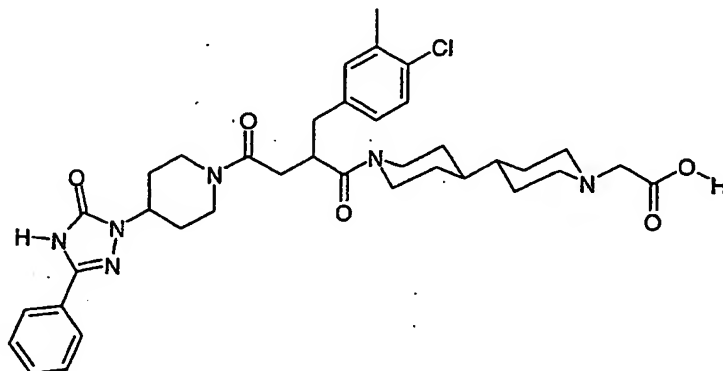
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 705/707$  (Cl)

$R_f = 0.32$  (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

### Beispiel 21.2

(1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure

---



Analog Beispiel 16.6 wurde aus 187 mg (0.26 mmol) (1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester das Produkt erhalten.

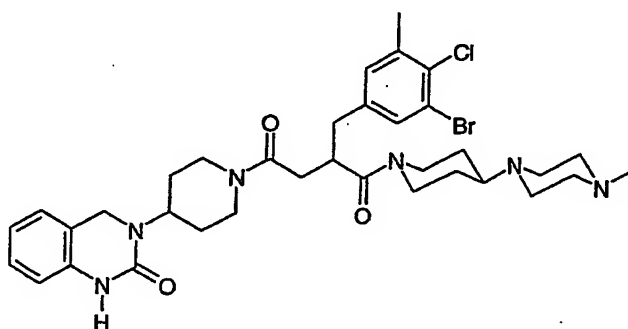
Ausbeute: 11 mg (6 % der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 691/693$  (Cl)  
 $R_f = 0.21$  (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 22

2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---

**22a 1-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-ethanon**

Zu 59.2 g (444 mmol) Aluminiumtrichlorid wurden 25.0 g (148 mmol) 1-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-ethanon zugetropft. Es kam zu einem Temperaturanstieg auf 70°C. Das Gemisch wurde 30 min bei 80°C gerührt und dann wurden bei dieser Temperatur 10.7 mL (170 mmol) Brom zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 80°C gerührt und dann auf Eis gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Eine Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol).

Ausbeute: 14.0 g (38% der Theorie)  
 EI-MS:  $(M)^+ = 246/248/250$  (Br, Cl)  
 $R_f = 0.28$  (Kieselgel, Toluol)

**22b 3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzoesäure**

Zu einer Lösung von 22.8 g (570 mmol) NaOH in 114 mL Wasser wurde bei 0°C 8.7 mL (171 mmol) Brom so zugetropft, dass die Temperatur 10°C nicht überstieg. 14.0 g (57.0 mmol) 1-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-ethanon in 57 mL 1,4-Dioxan

wurde bei 10°C zugetropft und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und das entstandene Bromoform abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit halbkonz. HCl sauer gestellt, der Niederschlag abgesaugt und dieser mit Wasser nach gewaschen.

Ausbeute: 11.0 g (78 % der Theorie)  
EI-MS: (M)<sup>+</sup> = 248/250/252 (Br, Cl)  
Schmelzpunkt: 207-209°C

#### 22c (3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-methanol

Zu einer Lösung von 11.0 g (44 mmol) 3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzoesäure in 285 mL THF wurden bei RT 8.1 g (50 mmol) CDI gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 40°C gerührt. Diese Lösung wurde zu einer Lösung von 5.38 g (142 mmol) NaBH<sub>4</sub> in 47.5 mL Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt, dann mit 300 mL Wasser verdünnt und mit halbkonz. HCl sauer gestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die organische Phase nacheinander mit Wasser und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 9.00 g (87% der Theorie)  
ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 233/235/237 (Br, Cl)  
R<sub>f</sub> = 0.62 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

#### 22d 1-Brom-5-brommethyl-2-chlor-3-methyl-benzol

Zu einer Lösung von 9.00 g (38 mmol) (3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-methanol in 250 mL Diethylether wurde bei RT 5.2 mL (19 mmol) Phosphortribromid zugetropft und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegeben, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 10.7 g (94% der Theorie)  
EI-MS: (M)<sup>+</sup> = 296/298/300/302 (2Br, Cl)  
R<sub>f</sub> = 0.89 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

#### 22e 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-tert-butylester-1-ethylester

Analog Beispiel 2b wurde aus 9.86 g (36 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester und 10.7 g (36 mmol) 1-Brom-5-brommethyl-2-chlor-3-methyl-benzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 17.5 g (99% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 513/515/517$  (Br, Cl)  
 $R_f = 0.57$  (Kieselgel, DCM)

22f 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-1-ethylester

Analog Beispiel 2c wurde aus 18.0 g (37 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester das Produkt hergestellt. Das Rohprodukt, das noch TFA enthielt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS:  $(M-H)^- = 433/435/437$  (Br, Cl)

22g 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester

Analog Beispiel 2d wurde aus 18.2 g (42 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-1-ethylester und 9.60 g (42 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 15.0 g (56% der Theorie)  
EI-MS:  $(M)^+ = 647/649/651$  (Br, Cl)  
 $R_f = 0.60$  (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

22h 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog Beispiel 2e wurde aus 15.0 g (23 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 11.8 g (93% der Theorie)  
 $R_f = 0.20$  (Kieselgel, EtOAc/MeOH/Essigsäure 8:2:0.1)

22i 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



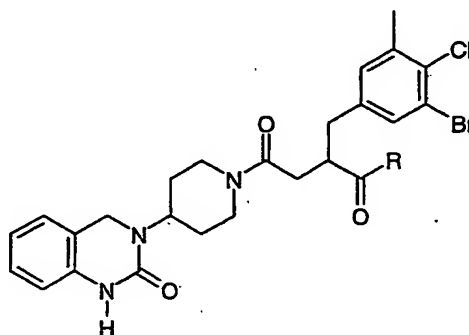
Analog Beispiel 2f wurde aus 1.09 g (2.00 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 367 mg (2.00 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 773 mg (54% der Theorie)

El-MS:  $(M)^+ = 712/714/716$  (Br, Cl)

$R_f = 0.24$  (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

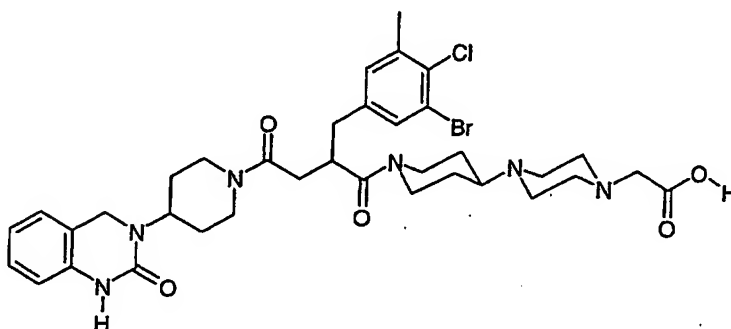


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen- spektrum	$R_f$ (Kieselgel)
22.1		74	711/13/15 $[M]^+$	0.63 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 8:2:0.1)
22.2		56	692/94/96 $[M]^+$	0.26 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
22.3		13	713/15/17 $[M+H]^+$	0.43 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 8:2:0.1)

#### Beispiel 22.4

[4-(1-{2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure

---



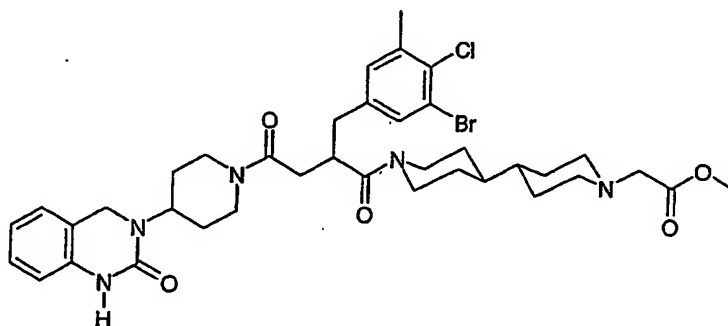
Analog Beispiel 16.4 wurde aus 109 mg (0.20 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 10 mg (6% der Theorie)  
 ESI-MS:  $(M-H)^- = 755/757/759$  (Br, Cl)  
 $R_f = 0.21$  (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

#### Beispiel 22.5

(1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

---



Analog Beispiel 16.5 wurde aus 220 mg (0.40 mmol) 2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

und 102 mg (0.40 mmol) [4,4']Bipiperidiny-1-yl-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 19 mg (18 % der Theorie)

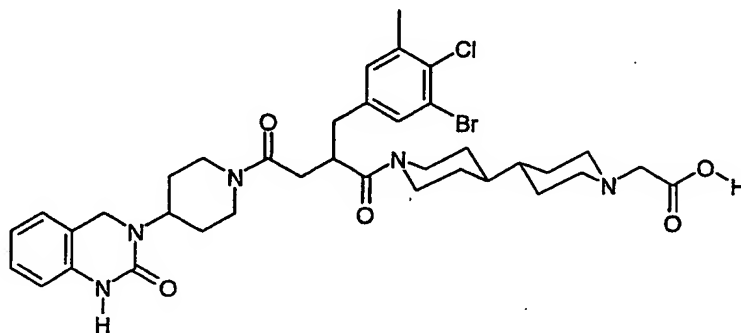
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 770/772/774$  (Br, Cl)

$R_f =$  0.36 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

### Beispiel 22.6

(1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure

---



Analog Beispiel 16.6 wurde aus 204 mg (0.26 mmol) (1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 25 mg (12 % der Theorie)

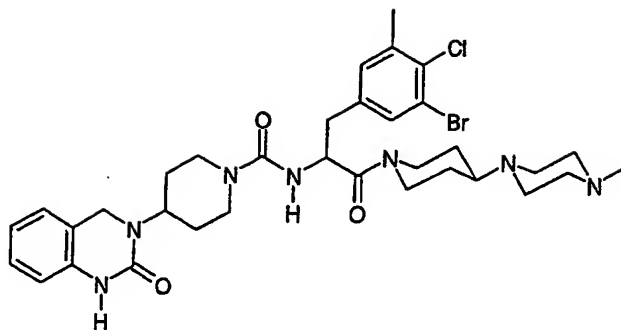
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 756/758/760$  (Br, Cl)

$R_f =$  0.23 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

### Beispiel 23

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

---



**23a 2-Amino-3-(3-brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäureethylester  
Hydrochlorid**

Analog Beispiel 14a wurde aus 6.06 g (22.2 mmol) *N*-(Diphenylmethyl)-glycinethylester und 6.30 g (115 mmol) 1-Brom-5-brommethyl-2-chlor-3-methylbenzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 5.82 g (77% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 320/322/324$

$R_f =$  0.70 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

**23b 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester**

Analog Beispiel 14b wurde aus 5.82 g (16.3 mmol) 2-Amino-3-(3-brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid und 3.77 (16.3 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt erhalten.

Ausbeute: 7.60 g (81% der Theorie)

$R_f =$  0.52 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

**23c 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure**

Analog Beispiel 14c wurde aus 7.60 g (13.1 mmol) 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 6.70 g (93 % der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 547/549/551$  (Br, Cl)

$R_f =$  0.05 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

**23d 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid**

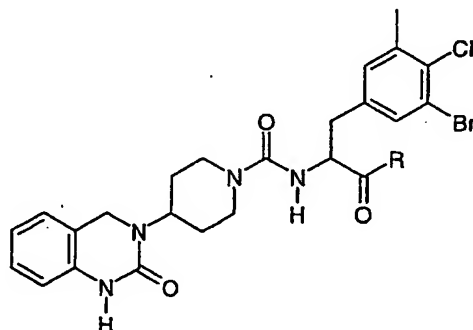
Analog Beispiel 2f wurde aus 1.35 g (2.45 mmol) 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 449 g (2.45 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 1.10 g (63% der Theorie)

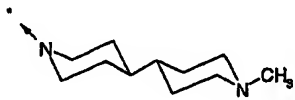
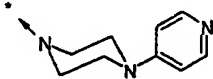
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 714/716/718$  (Br, Cl)

$R_f = 0.41$  (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

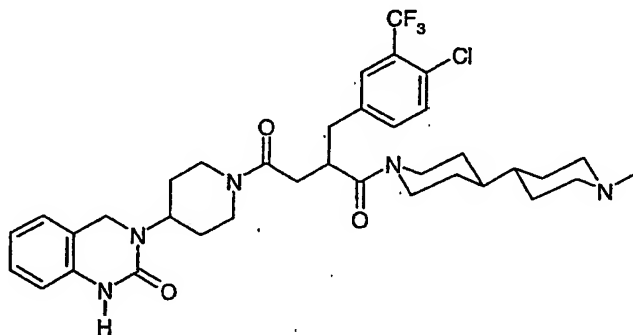


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	$R_f$ (Kieselgel)
23.1		44	699/701/703 $[M+H]^+$	0.40 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
23.2		55	714/716/718 $[M+H]^+$	0.24 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R <sub>f</sub> (Kieselgel)
23.3		53	713/715/717 [M+H] <sup>+</sup>	0.37 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)
23.4		39	694/696/698 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (DCM/MeOH/NH <sub>3</sub> 9:1:0.1)

Beispiel 24

2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



24a 2-[1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-ylidene]-bernsteinsäure-1-methylester

Zu einer frisch bereiteten Natriummethylat-Lösung (hergestellt durch Lösen von 3.64 g (158 mmol) Natrium im MeOH) in 300 mL MeOH wurden 20.7 mL (158 mmol) Bernsteinsäuredimethylester gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Dann wurden 30 g (144 mmol) 4-Chlor-3-trifluormethyl-benzaldehyd zugegeben und die Reaktionslösung 6 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in Wasser auf, säuerte mit 20% Zitronensäure-Lösung an und extrahierte erschöpfend mit EtOAc. Die organische Phase wurde fünfmal mit jeweils 200 mL 3% NH<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen mit Zitronensäure-Lösung angesäuert, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach

Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 12 g (26% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.33 (Kieselgel, PE/EtOAc/AcOH 75:25:5)

24b 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

Zu einer Lösung von 2.0 g (6.2 mmol) 2-[1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester in 20 mL MeOH wurden 200 mg 10% Pt/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar H<sub>2</sub> 3 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i.vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.85 g (92% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.38 (Kieselgel, PE/EtOAc/AcOH 75:25:5)

24c 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Eine Lösung von 1.5 g (4.6 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 1.64 g (5.1 mmol) TBTU, 0.69 g (5.0 mmol) HOBt und 1.32 mL (7.5 mmol) Ethyldiisopropylamin in 100 mL eines THF/Wasser-Gemisches (9:1) wurde 10 min bei RT gerührt und dann mit 1.2 g (5.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei RT gerührt, i. vac. eingeeengt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 2.2 g (89% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

24d 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 2.2 g (4.1 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 20 mL MeOH wurden 16 mL 1 M NaOH-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei 50°C gerührt. Man verdünnte mit 170 mL Wasser, extrahierte zweimal mit je 30

mL *tert*-Butylmethylether, versetzte die wässrige Phase mit 16 mL 1 M HCl, extrahierte dreimal mit je 70 mL EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (51% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

24e 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Hergestellt analog zu 24c aus 790 mg (1.5 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 370 mg (1.6 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl.

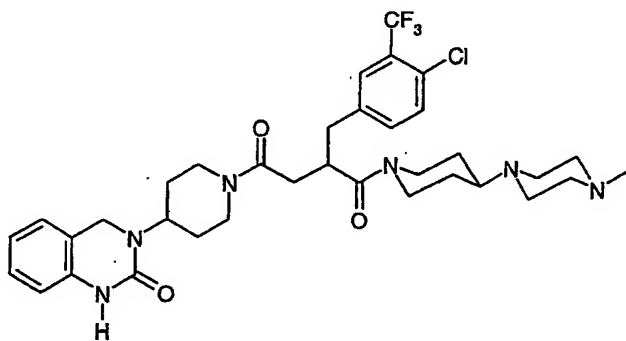
Ausbeute: 530 mg (51% der Theorie)

El: (M)<sup>+</sup> = 687/689 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH<sub>3</sub> 70:15:15:2)

#### Beispiel 24.1

2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Zu einer Lösung von 800 mg (1.53 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 544 mg (1.7 mmol) TBTU, 206 mg (1.53 mmol) HOBt und 0.69 mL (4.94 mmol) Triethylamin in 100 mL THF wurden 280 mg (1.53 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h bei RT gerührt. Man engte i. vac. ein,



nahm den Rückstand in DCM auf, wusch die organische Phase zweimal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und trocknete über  $\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, MeOH) gereinigt.

Ausbeute: 400 mg (38% der Theorie)

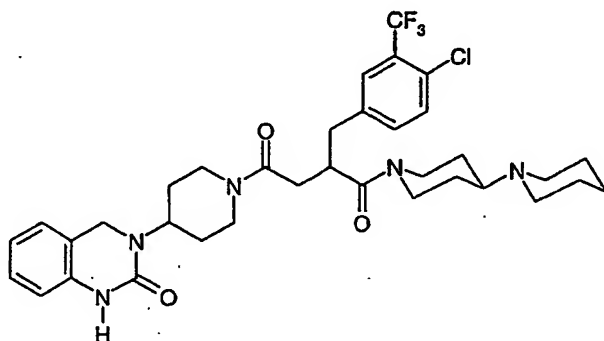
El:  $(M)^+ = 688/690$  (Cl)

$R_f =$  0.25 (Kieselgel, MeOH)

### Beispiel 24.2

1-[1,4']Bipiperidiny-1'-yl-2-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



Hergestellt analog Beispiel 24.1 aus 800 mg (1.53 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 271 mg (1.61 mmol) [1,4']Bipiperidiny-1'-yl.

Ausbeute: 470 mg (46% der Theorie)

El:  $(M)^+ = 673/675$  (Cl)

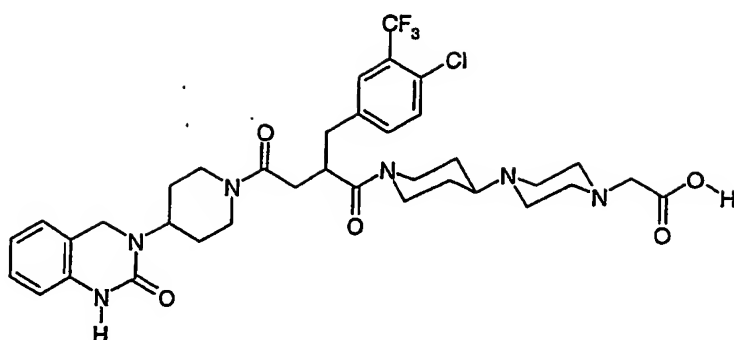
$R_f =$  0.28 (Kieselgel, MeOH)

### Beispiel 24.3

[4-(1-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure

---

229



Hergestellt analog Beispiel 16.4 aus 105 mg (0.2 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.2 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester.

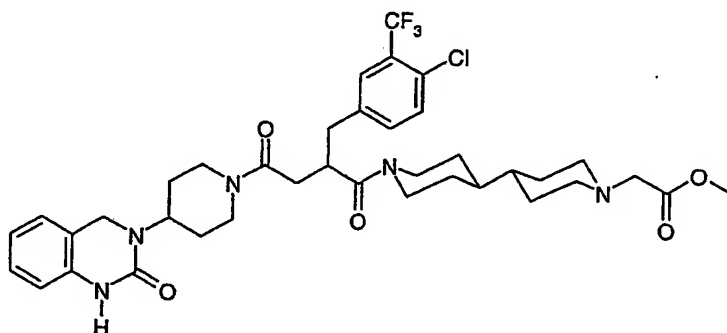
Ausbeute: 13 mg (8% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 733/735$  (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.3 min (Methode A)

#### Beispiel 24.4

(1'-[2-(4-Chlor-3-trifluormethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester



Hergestellt analog Beispiel 16.5 aus 209 mg (0.4 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 102 mg (0.4 mmol) [4,4']Bipiperidiny-1-yl-essigsäureethylester.

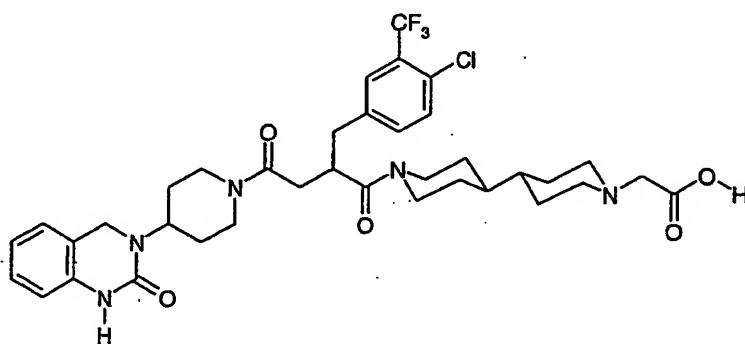
Ausbeute: 17 mg (17% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 746/748$  (Cl)

$R_f =$  0.44 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 24.5

(1'-(2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure



Hergestellt analog Beispiel 16.6 aus 198 mg (0.26 mmol) (1'-(2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester.

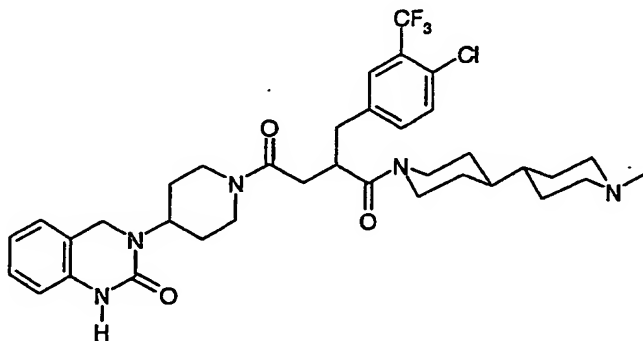
Ausbeute: 19 mg (9% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 732/734(Cl)

R<sub>f</sub> = 0.22 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 24.6

2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



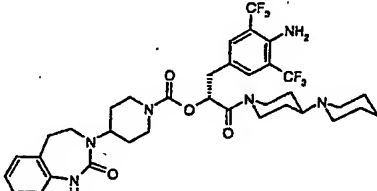
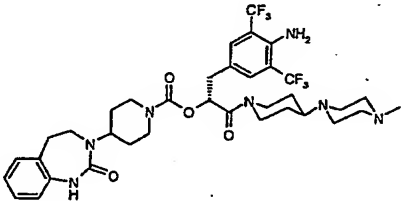
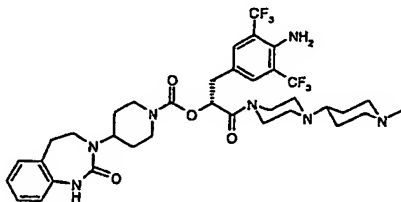
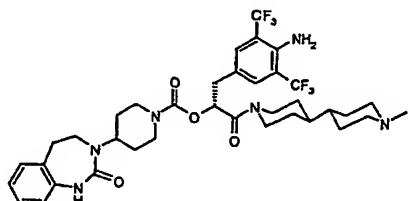
Hergestellt analog Beispiel 24.1 aus 800 mg (1.53 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 279 mg (1.53 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyI.

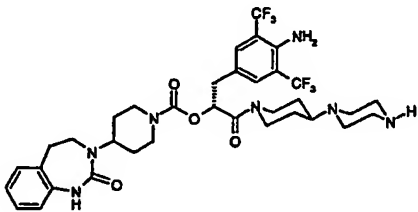
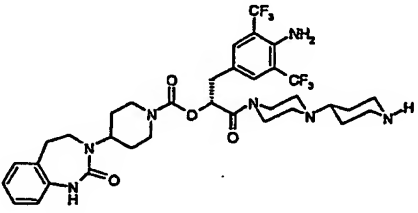
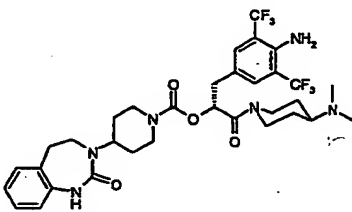
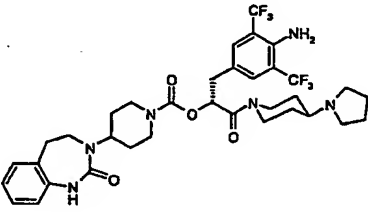
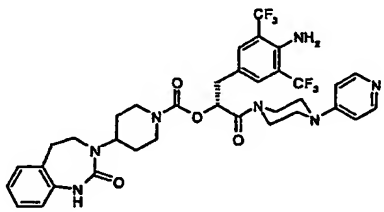
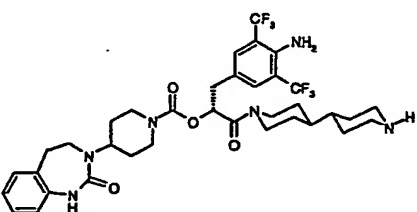
Ausbeute: 320 mg (30% der Theorie)

El: (M)<sup>+</sup> = 687/689 (Cl)

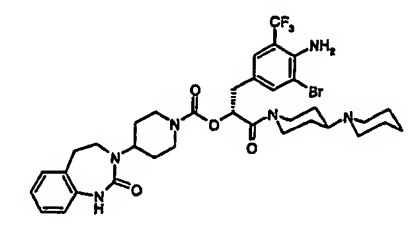
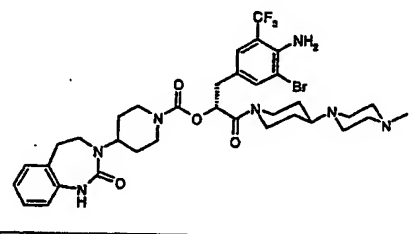
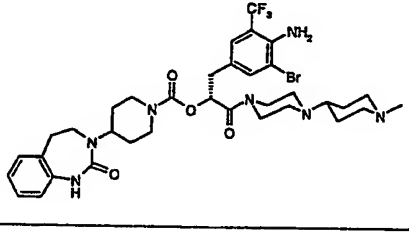
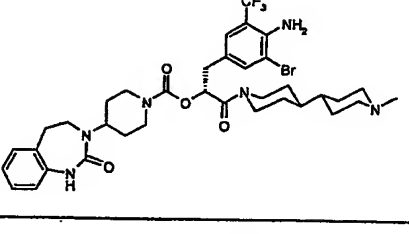
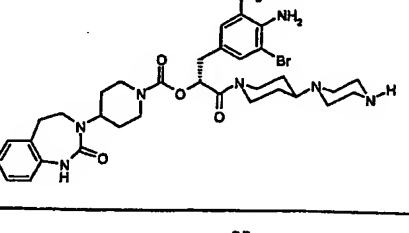
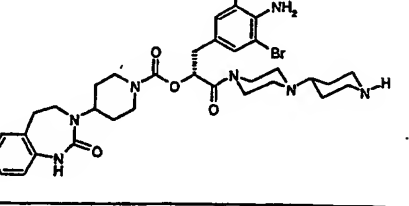
R<sub>f</sub> = 0.20 (Kieselgel, MeOH)

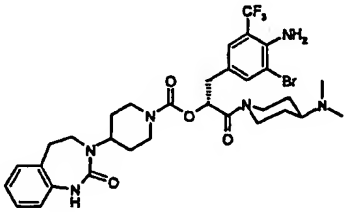
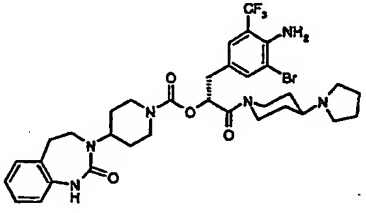
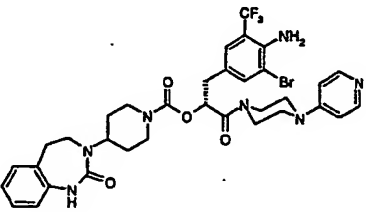
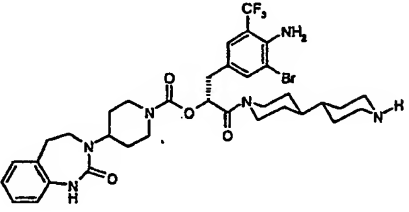
Mit den voranstehend beschriebenen Verfahren können auch die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

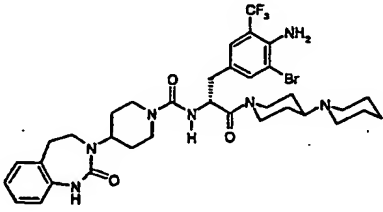
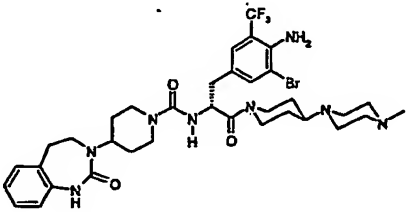
Beispiel	Struktur
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	

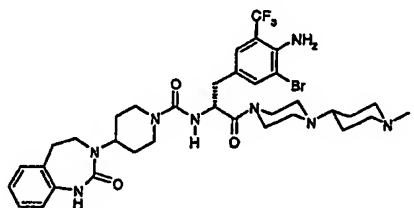
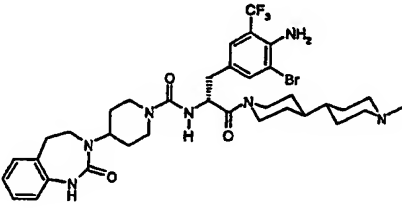
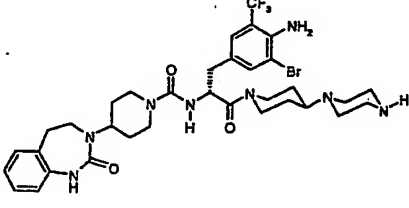
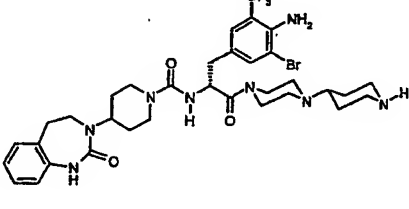
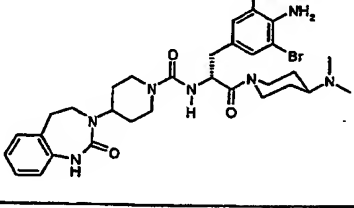
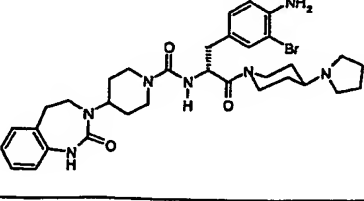
Beispiel	Struktur
25.5	
25.6	
25.7	
25.8	
25.9	
25.10	

Beispiel	Struktur
----------	----------

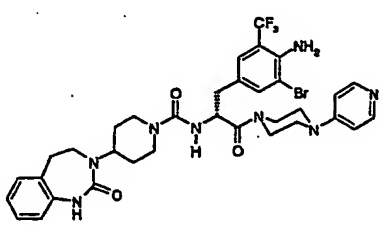
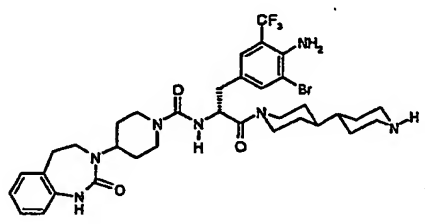
Beispiel	Struktur
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	

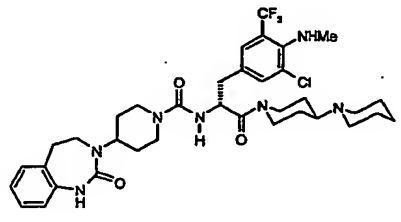
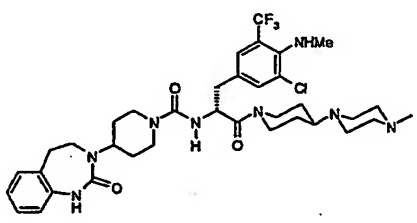
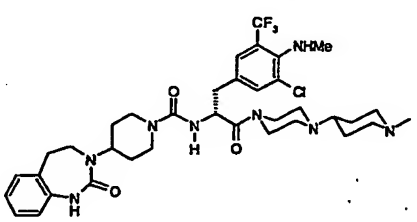
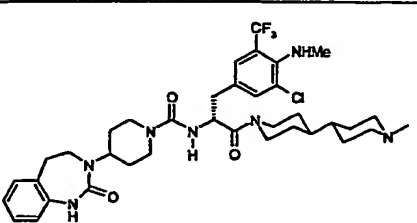
Beispiel	Struktur
26.7	
26.8	
26.9	
26.10	

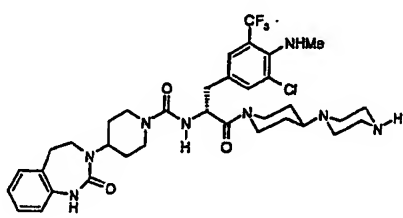
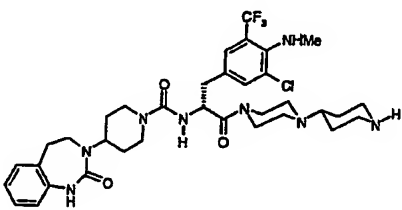
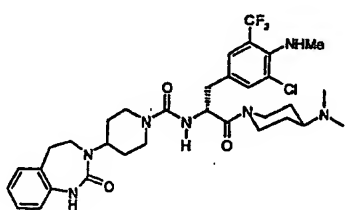
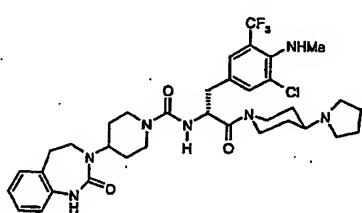
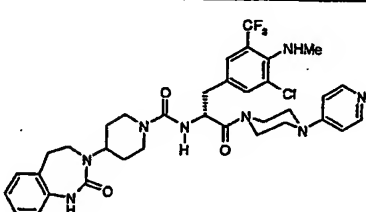
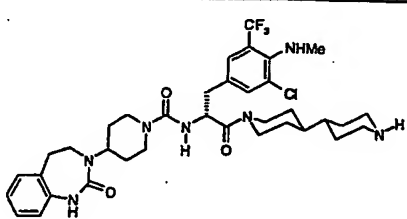
Beispiel	Struktur
27.1	
27.2	

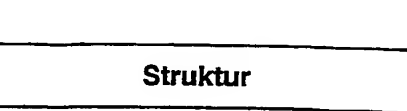
Beispiel	Struktur
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	

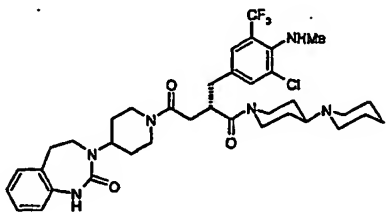
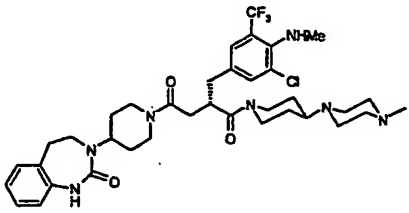
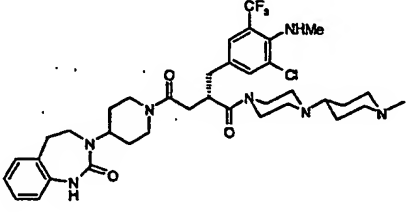
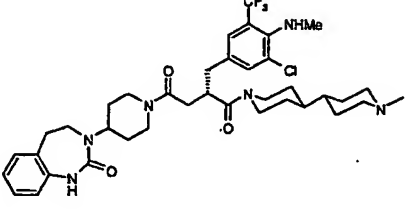
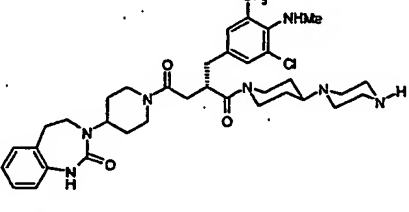
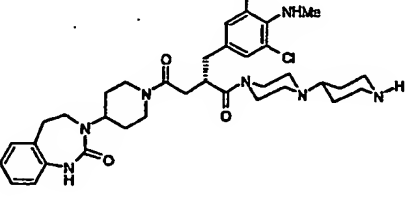


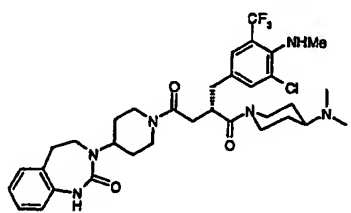
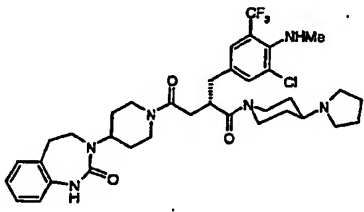
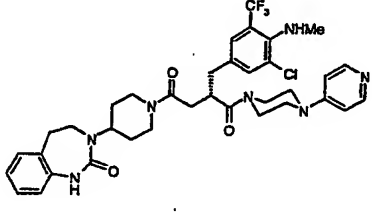
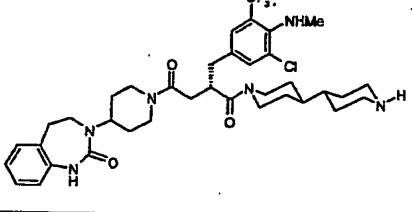
Beispiel	Struktur
27.9	
27.10	

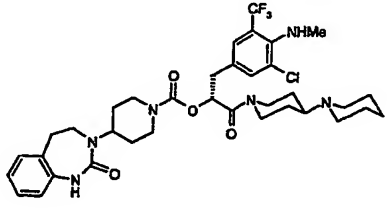
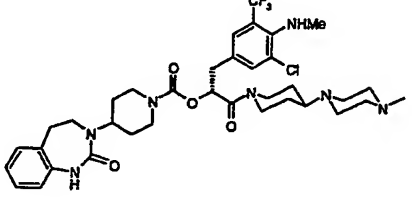
Beispiel	Struktur
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	

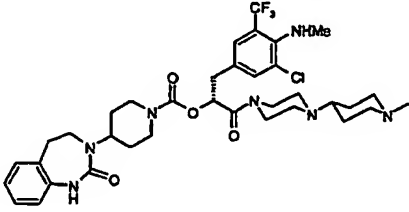
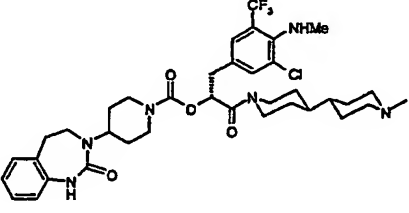
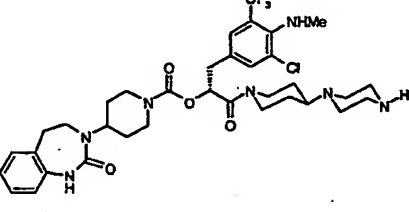
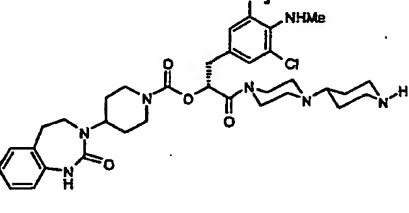
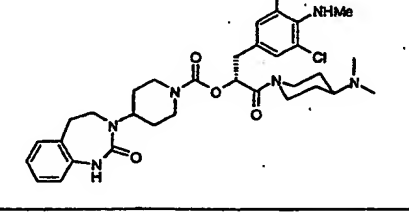
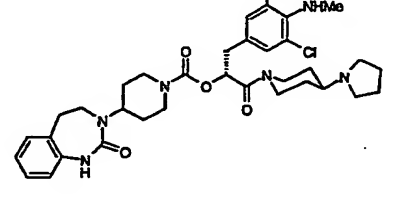
Beispiel	Struktur
28.5	
28.6	
28.7	
28.8	
28.9	
28.10	

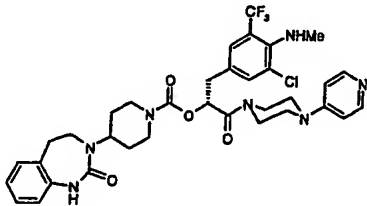
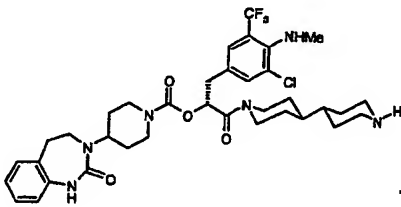
Beispiel	Struktur
28.11	

Beispiel	Struktur
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	

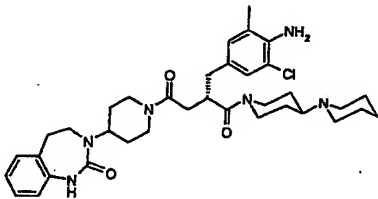
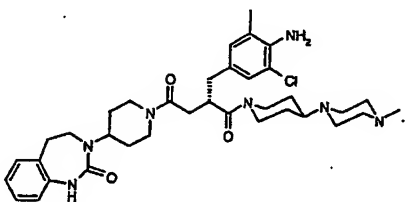
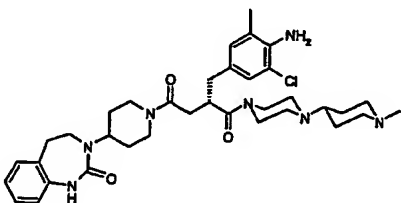
Beispiel	Struktur
29.7	
29.8	
29.9	
29.10	

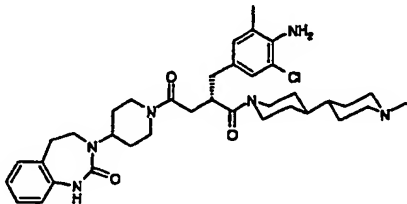
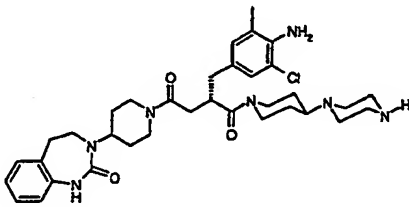
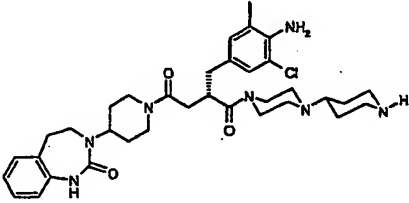
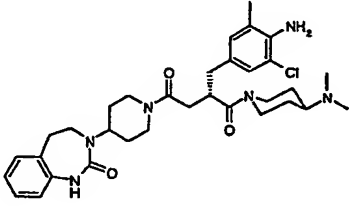
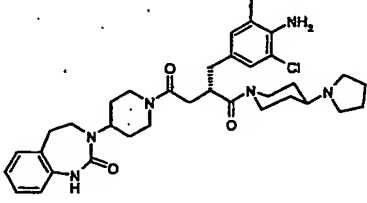
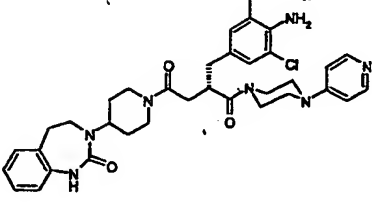
Beispiel	Struktur
30.1	
30.2	

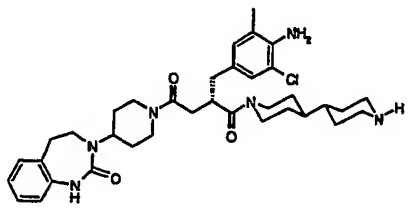
Beispiel	Struktur
30.3	
30.4	
30.5	
30.6	
30.7	
30.8	

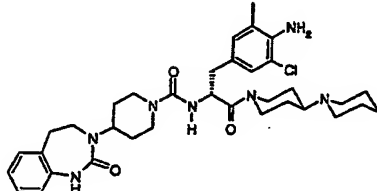
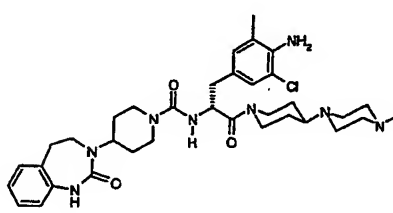
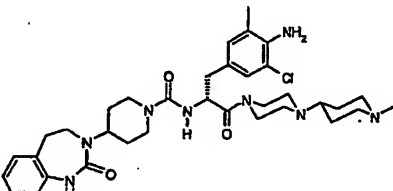
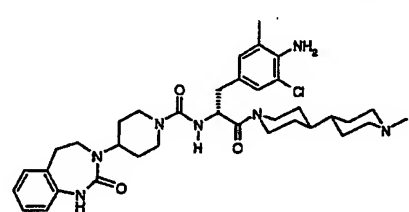
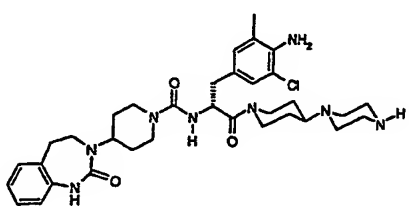
Beispiel	Struktur
30.9	
30.10	

Mit 4-Amino-3-chlor-5-methyl-benzoesäure als Startmaterial können folgende Verbindungen erhalten werden:

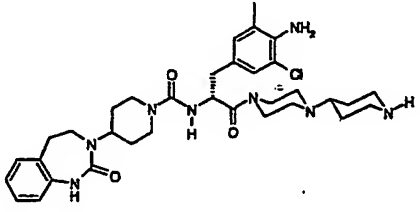
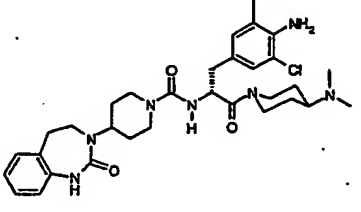
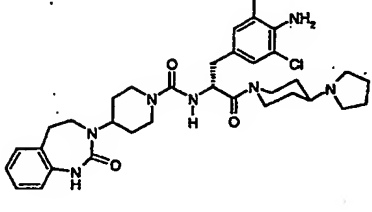
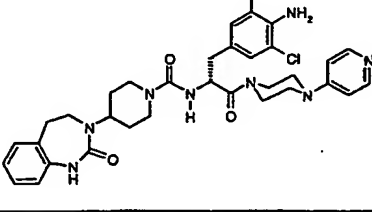
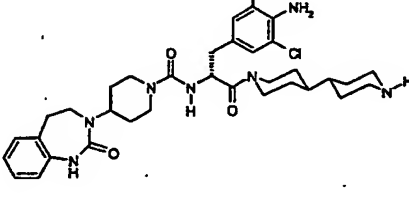
Beispiel	Struktur
31.1	
31.2	
31.3	

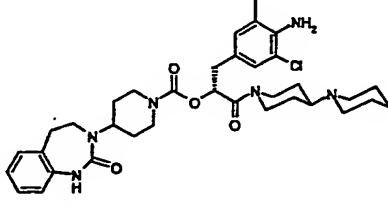
Beispiel	Struktur
31.4	
31.5	
31.6	
31.7	
31.8	
31.9	

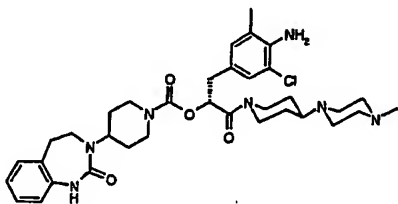
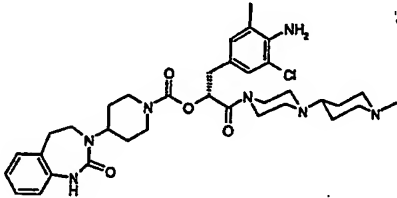
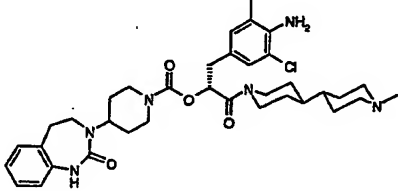
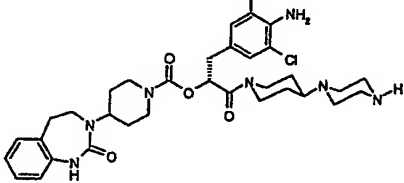
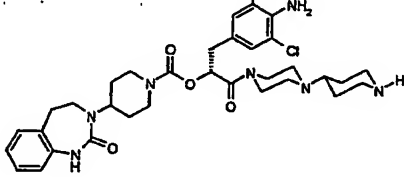
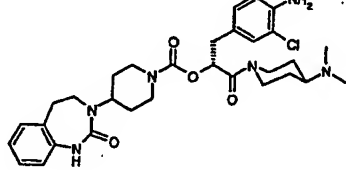
Beispiel	Struktur
31.10	

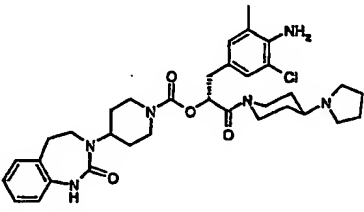
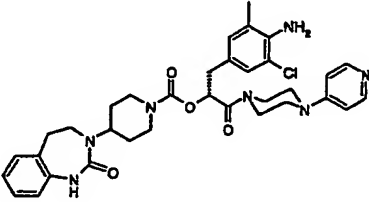
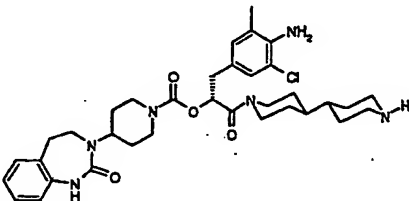
Beispiel	Struktur
32.1	
32.2	
32.3	
32.4	
32.5	



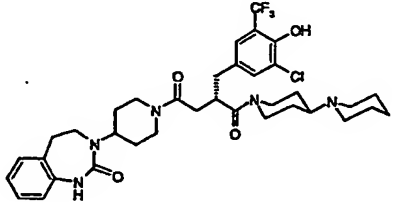
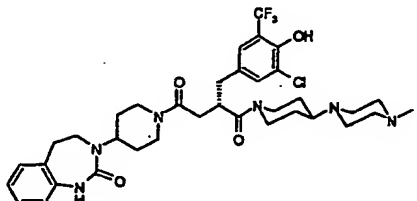
Beispiel	Struktur
32.6	
32.7	
32.8	
32.9	
32.10	

Beispiel	Struktur
33.1	

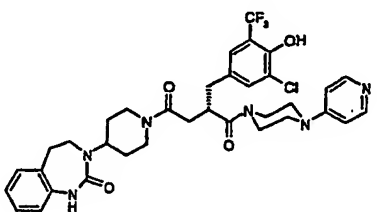
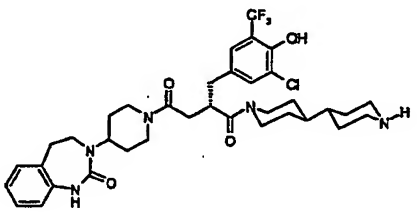
Beispiel	Struktur
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	

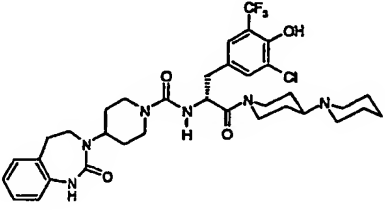
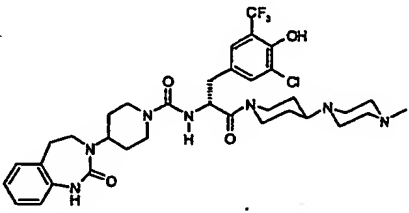
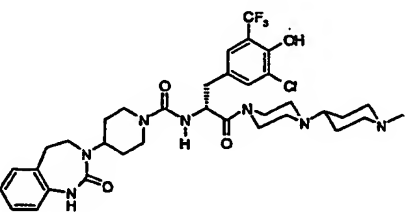
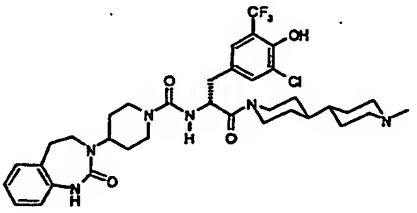
Beispiel	Struktur
33.8	
33.9	
33.10	

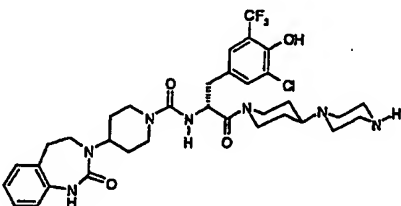
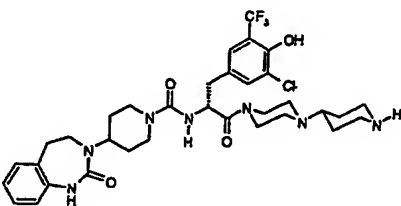
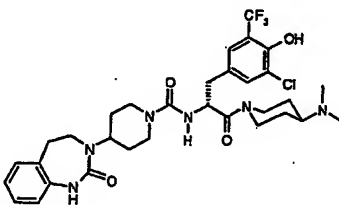
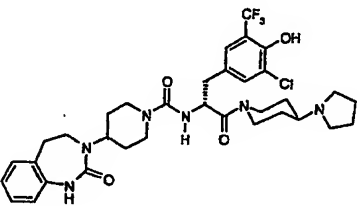
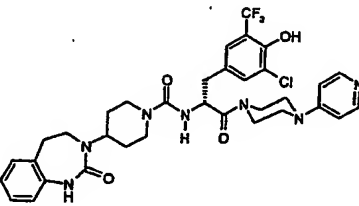
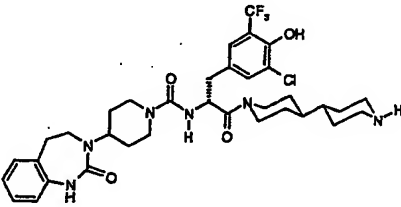
Mit 2-Chlor-6-trifluormethyl-phenol als Startmaterial können folgende Verbindungen erhalten werden, wobei gegebenenfalls die phenolische Hydroxyfunktion unter Verwendung einer geeigneten Schutzgruppe blockiert werden müsste:

Beispiel	Struktur
34.1	
34.2	

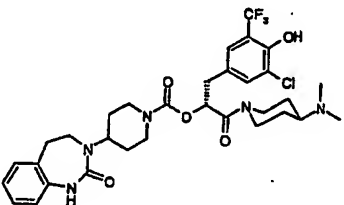
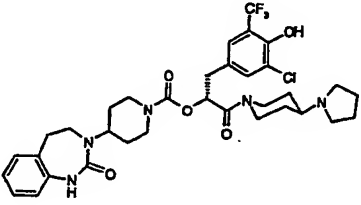
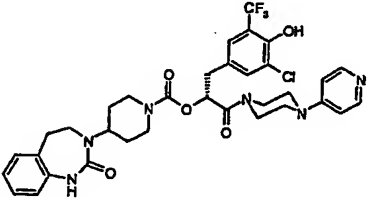
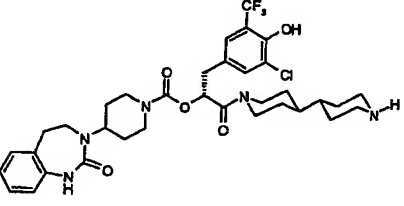
Bispiel	Struktur
34.3	 <chem>CN(C)CCNC(=O)[C@H](c1cc(Cl)c(O)c(C(F)(F)F)c1)CC(=O)N1CCC(CC1)N2Cc3ccccc3NC2=O</chem>
34.4	 <chem>CN(C)CCCCNC(=O)[C@H](c1cc(Cl)c(O)c(C(F)(F)F)c1)CC(=O)N1CCC(CC1)N2Cc3ccccc3NC2=O</chem>
34.5	 <chem>NCCCCNC(=O)[C@H](c1cc(Cl)c(O)c(C(F)(F)F)c1)CC(=O)N1CCC(CC1)N2Cc3ccccc3NC2=O</chem>
34.6	 <chem>NCCNCCCCNC(=O)[C@H](c1cc(Cl)c(O)c(C(F)(F)F)c1)CC(=O)N1CCC(CC1)N2Cc3ccccc3NC2=O</chem>
34.7	 <chem>CN(C)CCCNCCNC(=O)[C@H](c1cc(Cl)c(O)c(C(F)(F)F)c1)CC(=O)N1CCC(CC1)N2Cc3ccccc3NC2=O</chem>
34.8	 <chem>C1CCNCC1CCNC(=O)[C@H](c1cc(Cl)c(O)c(C(F)(F)F)c1)CC(=O)N1CCC(CC1)N2Cc3ccccc3NC2=O</chem>

Beispiel	Struktur
34.9	
34.10	

Beispiel	Struktur
35.1	
35.2	
35.3	
35.4	

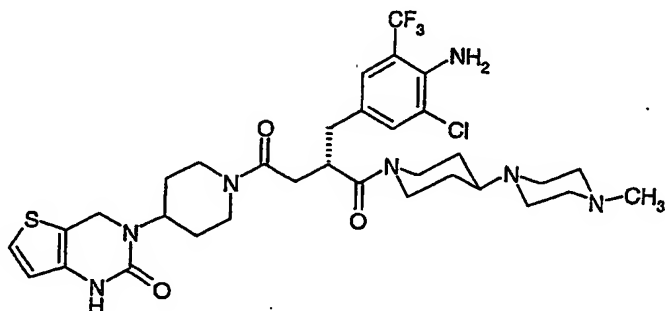
Beispiel	Struktur
35.5	
35.6	
35.7	
35.8	
35.9	
35.10	
Beispiel	Struktur

Beispiel	Struktur
36.1	
36.2	
36.3	
36.4	
36.5	
36.6	

Beispiel	Struktur
36.7	
36.8	
36.9	
36.10	

Beispiel 37

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

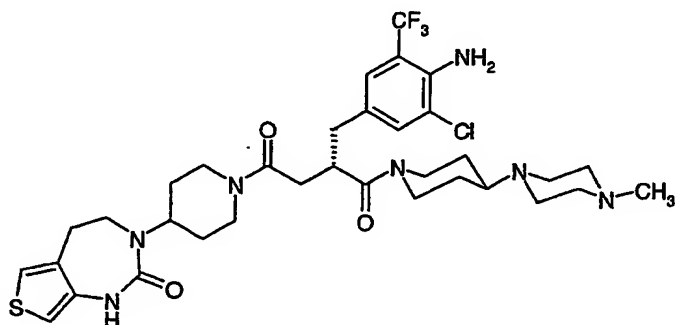




Beispiel 37.1

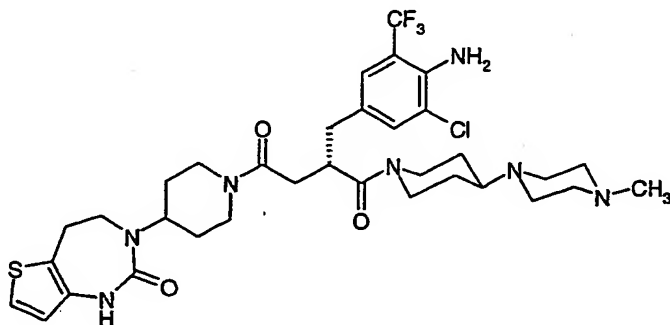
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---

Beispiel 37.2

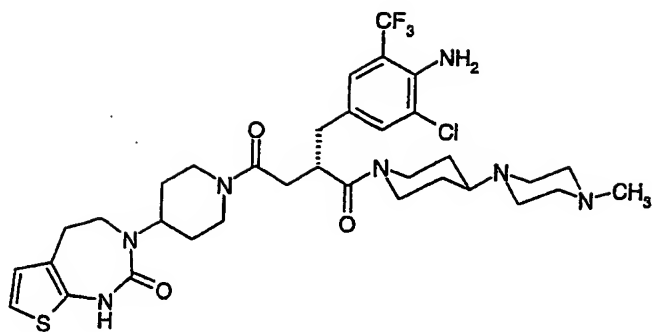
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---

Beispiel 37.3

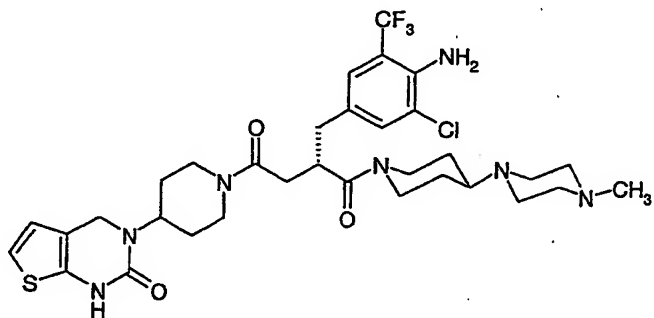
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---

**Beispiel 37.4**

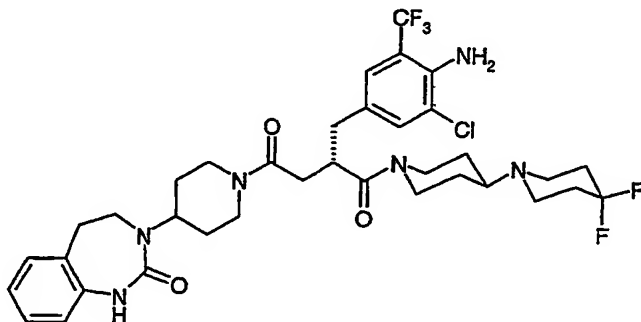
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---

**Beispiel 37.5**

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

### Beispiel I

#### Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

---

##### Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

##### Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

### Beispiel II

#### Inhalationslösung für RespiMat® mit 1 mg Wirkstoff

---

##### Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

##### Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in RespiMat®-

Kartuschen abgefüllt.

### Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
Natriumchlorid	0.18 g
Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

### Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 $\mu$ l

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

### Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

---

**Zusammensetzung:**

Wirkstoff	1.0	mg
Natriumchlorid	0.9	mg
Benzalkoniumchlorid	0.025	mg
Dinatriumedetat	0.05	mg
Wasser gereinigt ad	0.1	ml

**Herstellungsverfahren:**

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

**Beispiel VI**

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

---

**Zusammensetzung:**

Wirksubstanz	5	mg
Glucose	250	mg
Human-Serum-Albumin	10	mg
Glykofurol	250	mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5	ml

**Herstellung:**

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

**Beispiel VII**

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

---

**Zusammensetzung:**

Wirksubstanz	100	mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$	12	mg

Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

**Herstellung:**

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

**Beispiel VIII****Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz**

---

**Zusammensetzung:**

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

**Herstellung:**

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

**Lösungsmittel für Lyophilisat:**

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

**Herstellung:**

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen

abfüllen.

### Beispiel IX

#### Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

---

##### Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

##### Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

### Beispiel X

#### Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

---

##### Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

##### Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

### Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XIIInjektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

---

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

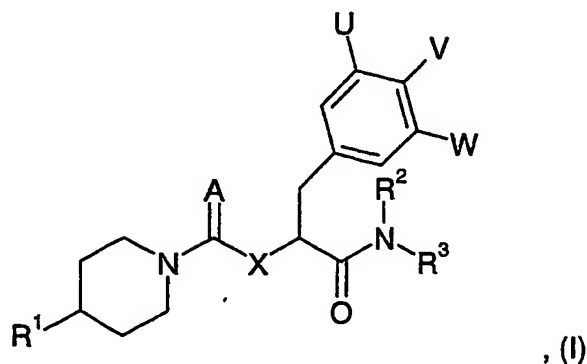
Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.



# Patentansprüche

## 1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyanimino-  
gruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-  
gruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-  
gruppe substituierte Methylengruppe,

U eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkynylgruppe, in der jede Methylengruppe  
mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert  
sein kann,

V ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Difluor- oder Trifluor-  
methylgruppe,

R¹ einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-,  
Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz- Hetero-  
cyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, *N*-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)-carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-

1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetyl-amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

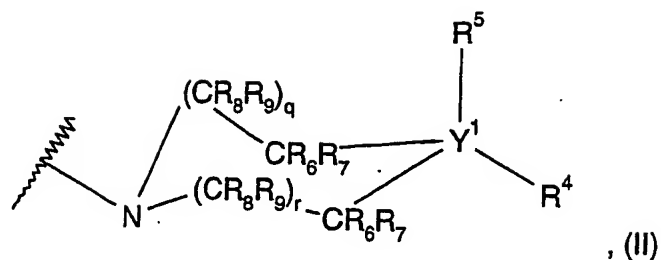
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der

allgemeinen Formel



in der

$Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

$R^4$  das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Cycloalkylamino-, Dialkylamino-, *N*-(Cycloalkyl)-alkylamino-, Dicycloalkylamino-, Hydroxy-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino- $C_{2-7}$ -alkyl-, Alkylamino- $C_{2-7}$ -alkyl-, Dialkylamino- $C_{2-7}$ -alkyl-, Aminoiminomethyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, *N*-Alkylcarbonyl-*N*-alkylamino-, *N*-Alkylsulfonyl-*N*-alkylamino-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Dicycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl- oder Carboxyalkylgruppe,

oder auch, wenn  $Y^1$  nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Amino-methyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methyl-

sulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder tri-substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicyclo- oder Diaza-bicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinyldicarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinyldicarbonyl-, eine 1-Alkyl-4-piperidinyldiamino-, 1-Alkyl-4-piperidinyldiaminocarbonyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinyldiaminosulfonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine Methylengruppe in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinyldicarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinyldicarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C<sub>1-7</sub>-Alkylgruppe oder/und

einfach durch eine Benzyl-, Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinyldicarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring

gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom,

einen C<sub>1-4</sub>-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y<sup>1</sup> kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(Alkyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylene-

gruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der voranstehend genannten Gruppe  $R^4$  gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

$R^6$  und  $R^7$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Dialkylaminogruppe oder auch, wenn  $Y^1$  kein Stickstoffatom darstellt, das Fluoratom und

$R^8$  und  $R^9$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen substituiert sein kann, und

alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, U, V, W, X,  $R^2$  und  $R^3$  wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>1</sup> einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di-



oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten und

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

und wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano- Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und

deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, U, V, W, X und R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder

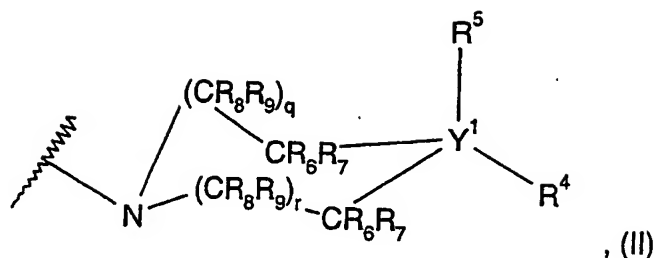
eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluor-methoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

$Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

$q$  und  $r$ , wenn  $Y^1$  das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

$R^4$  das Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkylamino-,  $N$ -( $C_{3-6}$ -Cycloalkyl)-alkylamino- oder Dialkylamino-, eine Alkyl-, Trifluormethyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-, Dialkylamino- $C_{2-7}$ -alkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino- oder  $N$ -(Alkylsulfonyl)-alkylaminogruppe,

oder auch, wenn  $Y^1$  nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 7- bis 9-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über

ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine Methylengruppe der vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, oder/und

durch eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder,

wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar, oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, einen 5- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(Methyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen

Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, U, V, W, X und  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert sind und

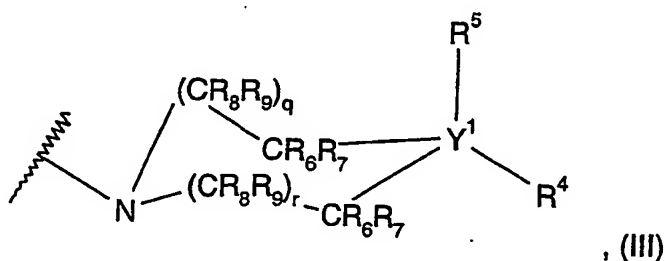
$R^2$  eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl- oder 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl-gruppe oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Benzyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Hydroxy-, Carboxy-, Methyl-, Trifluormethyl-, *n*-Propyl-, Phenyl-, *p*-Tolyl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, *p*-(3-Dimethylaminopropyl)-phenyl-, Amino-, Benzyl-, *tert*-Butylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Diethylaminomethyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 5-Aminopentyl-, Methoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethylpiperazin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-1-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzoyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, Azetidin-1-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-piperazin-1-yl-, 1-Methyl-sulfonyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-1-yl-methyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-amino-, Methylsulfonylamino-, *N*-Methylsulfonyl-*N*-methylanino-, *N*-(Cyclopentyl)-methyl-amino-, 1,1-Dioxo- $\lambda^6$ -isothiazolidin-2-yl-, 2-Oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl-, Cyclohexyl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Methyl-imidazol-1-yl-,

4-Thiazol-2-yl-, 2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl-, 4-Imidazol-1-yl-, 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylsulfonyl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperidin-4-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 2-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl- oder 4-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperazin-1-yl-gruppe,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar, oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, eine 1-Methyl-piperidin-4-yliden-, Cyclohexyliden- oder Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-gruppe darstellen,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils das Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder Ethoxycarbonyl-gruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,



X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine unverzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkynylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano- Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder tri-substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono-substituiert sind,

$R^2$  das Wasserstoffatom oder

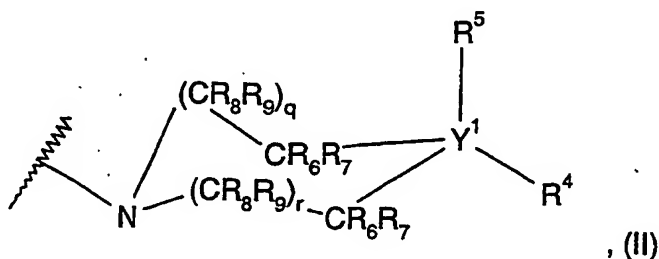
eine Phenylmethylgruppe oder eine  $C_{2-7}$ -Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluor-methoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

$R^3$  das Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

wobei die  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe mit einer in  $R^2$  vorhandenen Alkylgruppe oder einem in  $R^2$  vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

$R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylamino-, N-(C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl)-alkylamino- oder Dialkylamino-, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, Dialkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino- oder N-(Alkylsulfonyl)-alkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y<sup>1</sup> nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 7- bis 9-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine Methylengruppe der vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene

Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, oder/und

durch eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Benzyl-,  $C_{1-4}$ -Alkanoyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

$R^5$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder,

wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar, oder

$R^4$  und  $R^5$  zusammen, wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, einen 5- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine  $-NH-$  oder  $-N(\text{Methyl})$ -Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

$R^6$  und  $R^7$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe und

$R^8$  und  $R^9$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe darstellen, bedeuten,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Methyl-, Ethyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkynylgruppe, in der die Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein können,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

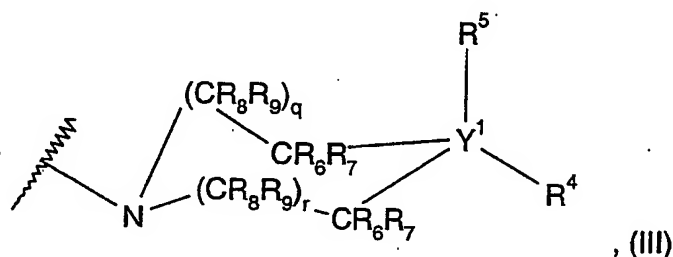
R<sup>2</sup> eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl- oder 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl-gruppe oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Benzyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Hydroxy-, Carboxy-, Methyl-, Trifluormethyl-, *n*-Propyl-, Phenyl-, *p*-Tolyl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, *p*-(3-Dimethylaminopropyl)-phenyl-, Amino-, Benzyl-, *tert*-Butylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Diethylaminomethyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 5-Aminopentyl-, Methoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethylpiperazin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-1-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzoyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, Azetidin-1-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-piperazin-1-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-1-yl-methyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-amino-, Methylsulfonylamino-, *N*-Methylsulfonyl-*N*-methylamino-, *N*-(Cyclopentyl)-methylamino-, 1,1-Dioxo- $\lambda^6$ -isothiazolidin-2-yl-, 2-Oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl-, Cyclohexyl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Thiazol-2-yl-, 2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl-, 4-Imidazol-1-yl-, 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylsulfonyl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperidin-4-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 2-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl- oder 4-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperazin-1-yl-gruppe,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar, oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, eine 1-Methyl-piperidin-4-yliden-, Cyclohexyliden- oder Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-gruppe darstellen,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils das Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder Ethoxycarbonylgruppe darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

9. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

- (1) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (2) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (3) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (4) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (5) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (6) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-



- piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (7) [4-(1-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,
- (8) (1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester,
- (9) (1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure,
- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,
- (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (14) 4-[1-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester,

- (15) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäureethylester,
- (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-  
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-  
yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-  
bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-  
piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (21) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-  
hydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-4,4'-  
bipiperidiny-1-yl]-essigsäure,
- (22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-  
ethyl]-amid,
- (23) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-

- 1-yl]-butan-1,4-dion,
- (24) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (25) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (26) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (27) (S)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (28) (S)-2-(4-Amino-3-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (29) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (30) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (31) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (32) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-

yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (33) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (34) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (35) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (36) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (37) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (38) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (39) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (40) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (41) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (42) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (43) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (44) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (45) (S)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (46) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (47) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (48) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (49) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-

- 1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (50) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (51) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-perhydro-azepin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (52) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (53) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (54) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (55) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (56) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (57) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (58) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(9-methyl-3,9-diazaspiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (59) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-1-yl-methyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (60) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (61) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-N-methyl-N[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,
- (62) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,
- (63) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-piperidin-1-yl-butan-1,4-dion,
- (64) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-propyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (65) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (66) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (67) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (68) N-(1-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid,
- (69) N-(1-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-methansulfonamid,
- (70) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(cyclopentyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (71) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-methyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (72) (1-((S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-essigsäuremethylester,
- (73) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (74) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-trifluormethyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (75) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1,1-dioxo-1,6-isothiazolidin-2-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



- (76) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (77) 1-[(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-carbonsäuremethylester,
- (78) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-cyclohexyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (79) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-*tert*-butylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (80) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (81) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-*p*-tolyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (82) 8-[(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-2,4-dion,
- (83) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (84) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-amino-4-methyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (85) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (86) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (87) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (88) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (89) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-thiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (90) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (91) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-imidazol-1-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (92) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-1,2,4-triazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (93) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (94) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-piperazin-1-yl-butan-1,4-dion,
- (95) 4-((*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperazin-1-sulfonsäure (1-methyl-piperidin-4-yl)-amid,
- (96) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-(5-amino-pentyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,
- (97) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-(3-aminomethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,
- (98) 1-((*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-carbonsäure,
- (99) (1-((*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-essigsäure,
- (100) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (101) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (102) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1*H*-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (103) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (104) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (105) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (106) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (107) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (108) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (109) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (110) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (111) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (112) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (113) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (114) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (115) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (116) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (117) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (118) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-  
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (119) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-  
ethyl]-amid,
- (120) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-  
piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (121) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (122) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[1,4']bi-  
piperidiny-1'-yl-1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (123) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-  
3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (124) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-  
3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-  
amid,
- (125) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-  
3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-  
amid,
- (126) {4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-  
yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-  
essigsäureethylester,

- (127) [1'-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester,
- (128) {4-[4-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-essigsäureethylester,
- (129) {4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-essigsäure,
- (130) [1'-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,
- (131) {4-[4-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-essigsäure,
- (132) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (133) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (134) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(4-brom-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (135) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-{4-[4-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (136) 4-(1-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-essigsäure,
- (137) (1'-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester,
- (138) (1'-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure,
- (139) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (140) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (141) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (142) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (143) [1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäureethylester,
- (144) {4-[1-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl)-essigsäure-*tert*-butylester,
- (145) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[1'-(2,2,2-trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl]-ethyl}-amid,



- (146) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-ethyl)-amid,
- (147) [1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl]-essigsäure,
- (148) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (149) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (150) 1-[1,4']Bipiperidiny-1'-yl-2-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (151) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (152) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (153) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (154) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (155) 1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäure-ethylester,

- (156) 1-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure-ethylester,
- (157) 4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäure-ethylester,
- (158) 4-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester,
- (159) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[1'-(2,2,2-trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (160) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1,4-dion,
- (161) [4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,
- (162) (1'-(2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester,
- (163) (1'-(2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure,
- (164) 1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäure,
- (165) 1-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure,

- (166) 4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäure,
- (167) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (168) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (169) [4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,
- (170) (1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethyl-ester,
- (171) (1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-essigsäure,
- (172) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (173) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (174) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (175) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (176) [4-(1-{2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,
- (177) (1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure-methylester,
- (178) (1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure,
- (179) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (180) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (181) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (182) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (183) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (184) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (185) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (186) 1-[1,4']Bipiperidiny-1'-yl-2-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (187) [4-(1-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,
- (188) (1'-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäuremethylester,
- (189) (1'-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-essigsäure,
- (190) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

10. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

11. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 10 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

12. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz und chronischem Kopfschmerz.

13. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen Behandlung von

Migräne-Kopfschmerz während der Prodromerscheinung oder zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne-Kopfschmerz, der vor oder während der Menstruation auftritt.

14. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-mellitus (NIDDM).

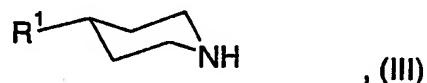
15. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Clostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inklusive Sonnenbrand, von entzündlichen Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungen-erkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis oder Hautrötungen, einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, bei neuropathischen Schmerzzuständen im Rahmen systemischer neurotoxischer Erkrankungen sowie bei Schmerzzuständen, die auf entzündliche Prozesse zurückzuführen sind, oder zur präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.

16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X das Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet und  $R^1$  bis  $R^3$  wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



in der  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert ist,

(i) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



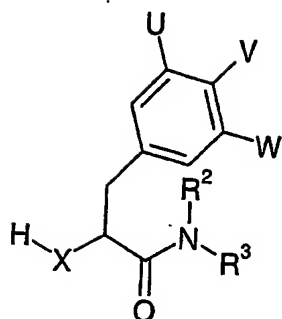
in der A wie in Anspruch 1 definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe bedeutet, mit der Maßgabe, dass X die NH-Gruppe darstellt, oder

(ii) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



in der A das Sauerstoffatom darstellt und G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, bedeutet mit der Maßgabe, dass X das Sauerstoffatom bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel

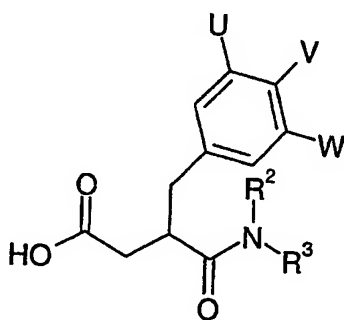


, (V)

in der X ein Sauerstoffatom oder eine –NH-Gruppe bedeutet und U, V, W, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion oder weitere freie Hydroxyfunktion enthalten, oder

(b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



, (VI)

in der U, V, W, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



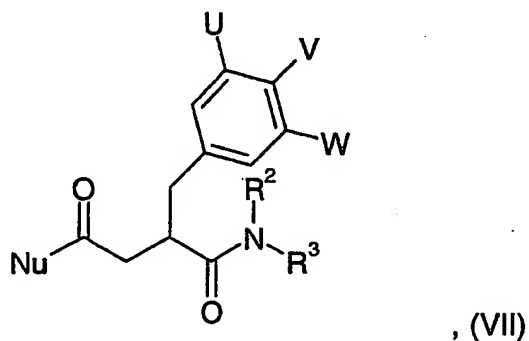
, (III)



in der  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

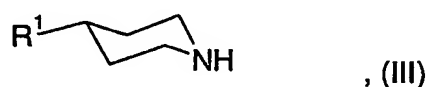
(c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und  $R^2$  und  $R^3$  wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der U, V, W,  $R^2$  und  $R^3$  wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass  $R^2$  und  $R^3$  kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

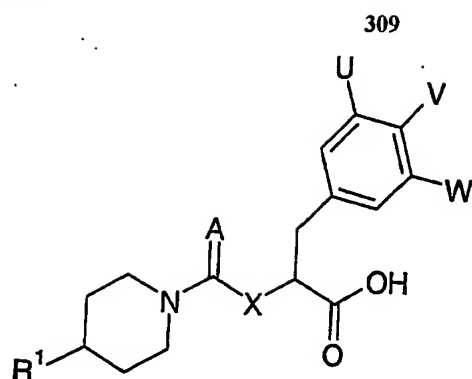
mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

(d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

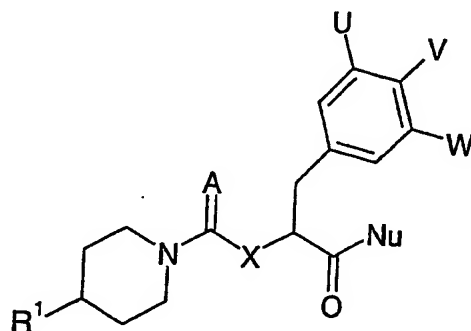


, (VIII)

in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , in der  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten, oder

(e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der  $\text{R}^1$  wie in Anspruch 1 definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (IX)

in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , in dem  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie in Anspruch 1 sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten,

und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gegebenenfalls verwendete Präcurserfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11762

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D471/10 C07D513/04 C07D453/04 C07D401/04  
C07D451/04 C07D471/04 C07D495/04 C07D487/08 A61K31/4545  
A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI (DE)) 15 February 2001 (2001-02-15) the whole document	1-17
X	JOHN J. MALLEE ET AL.: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" J. BIOL. CHEM., vol. 277, no. 16, 19 April 2002 (2002-04-19), pages 14294-14298, XP002271313 the whole document	1-15
A	WO 00/18764 A (HILL RAYMOND GEORGE ; MERCK SHARP & DOHME (GB); PATCHETT ARTHUR A (US)) 6 April 2000 (2000-04-06) the whole document	1, 10-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 2004

Date of mailing of the international search report

09/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11762

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0110425	A	15-02-2001	DE 19937304 A1	15-03-2001
			AU 6992800 A	05-03-2001
			BG 106391 A	30-09-2002
			BR 0013009 A	30-04-2002
			CA 2378428 A1	15-02-2001
			CN 1370069 T	18-09-2002
			CZ 20020497 A3	12-06-2002
			EE 200200061 A	15-04-2003
			WO 0110425 A2	15-02-2001
			EP 1207884 A2	29-05-2002
			HR 20020117 A2	31-10-2003
			HU 0202397 A2	28-10-2002
			JP 2003506403 T	18-02-2003
			NO 20020605 A	07-02-2002
			SK 1972002 A3	04-06-2002
			TR 200200359 T2	21-05-2002
			US 6521609 B1	18-02-2003
			ZA 200200997 A	21-08-2002
WO 0018764	A	06-04-2000	AU 6211499 A	17-04-2000
			CA 2345357 A1	06-04-2000
			EP 1117662 A1	25-07-2001
			WO 0018764 A1	06-04-2000
			JP 2002525371 T	13-08-2002
			US 6552043 B1	22-04-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11762

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/14 C07D471/10 C07D513/04 C07D453/04 C07D401/04  
C07D451/04 C07D471/04 C07D495/04 C07D487/08 A61K31/4545  
A61P25/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI (DE)) 15. Februar 2001 (2001-02-15) das ganze Dokument	1-17
X	JOHN J. MALLEE ET AL.: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" J. BIOL. CHEM., Bd. 277, Nr. 16, 19. April 2002 (2002-04-19), Seiten 14294-14298, XP002271313 das ganze Dokument	1-15
A	WO 00/18764 A (HILL RAYMOND GEORGE ; MERCK SHARP & DOHME (GB); PATCHETT ARTHUR A (US)) 6. April 2000 (2000-04-06) das ganze Dokument	1,10-15

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Februar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Diederer, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/11762

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0110425 A	15-02-2001	DE 19937304 A1	15-03-2001
		AU 6992800 A	05-03-2001
		BG 106391 A	30-09-2002
		BR 0013009 A	30-04-2002
		CA 2378428 A1	15-02-2001
		CN 1370069 T	18-09-2002
		CZ 20020497 A3	12-06-2002
		EE 200200061 A	15-04-2003
		WO 0110425 A2	15-02-2001
		EP 1207884 A2	29-05-2002
		HR 20020117 A2	31-10-2003
		HU 0202397 A2	28-10-2002
		JP 2003506403 T	18-02-2003
		NO 20020605 A	07-02-2002
		SK 1972002 A3	04-06-2002
		TR 200200359 T2	21-05-2002
		US 6521609 B1	18-02-2003
		ZA 200200997 A	21-08-2002
WO 0018764 A	06-04-2000	AU 6211499 A	17-04-2000
		CA 2345357 A1	06-04-2000
		EP 1117662 A1	25-07-2001
		WO 0018764 A1	06-04-2000
		JP 2002525371 T	13-08-2002
		US 6552043 B1	22-04-2003

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**